

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

SCHERNTHANER GH

Antihypertensive Therapie bei Typ 2-Diabetes: State of the Art
2002

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;
6 (3), 7-18

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE BEI TYP 2-DIABETES: STATE OF THE ART 2002

ANTIHYPERTENSIVE
THERAPIE BEI
TYP 2-DIABETES:
STATE OF THE ART
2002

Summary

In the last 4 years 10 antihypertensive intervention studies including almost 20.000 type-2 diabetic patients were published. In this review article the blood pressure lowering and cardiovascular outcome of all studies (UKPDS, HOT, CAPPP, SYST-EUR, STOP-2, HOPE, ALLHAT, NORDIL, INSIGHT, LIFE) has been analysed. Cardiovascular mortality and fatal events were significantly reduced by

32–64 % irrespective whether ACE-inhibitors (HOPE, CAPPP, UKPDS), angiotensin-II antagonists (LIFE), calcium channel blockers (HOT, SYST-EUR), or beta blockers (UKPDS) were used as basic drug for antihypertensive treatment. A combination of more than one drug (class) is frequently required to achieve the recently suggested target blood pressure of < 130/85 mm Hg and may be more beneficial than monotherapy.

ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus beendet. Die Blutdrucksenkung bei Diabetespatienten ist für die Prognoseverbesserung außerordentlich wichtig. Bei Patienten ohne Mikroalbuminurie sollten Blutdruckzielwerte von 135/80 mmHg angestrebt werden. Bei Patienten mit Mikroalbuminurie oder manifester diabetischer Nephropathie sind Werte von 120/80 mmHg erforderlich. Die Blutdrucksenkung bei Diabetespatienten ist bezüglich der Risikosenkung und Prognoseverbesserung wesentlich erfolgreicher als bei nichtdiabetischen Patienten. In der Tabelle 1 sind mehrere Argumente zusammengefasst, die den deutlich günstigeren Effekt der Blutdrucksenkung auf kardiovaskuläre

Komplikationen bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern erklären könnten.

EINLEITUNG

Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie sind zwei bedeutende kardiovaskuläre Risikofaktoren, die häufig in Kombination auftreten [1]. Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes beträgt die Prävalenz der Hypertonie bis zu 70 %. Besonders häufig ist bei älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes das Auftreten einer isolierten systolischen Hypertonie [2]. Im Vergleich zu nicht-diabetischen, nicht-hypertensiven Kontrollpersonen besitzt ein hypertensiver Diabetiker ein etwa 4-fach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko.

Nach den Richtlinien der International Society of Hypertension und der WHO (WHO-ISA Guidelines Subcommittee 1999) definiert das Zusammentreffen von Diabetes und jedes (!) Ausprägungsgrades der Hypertonie den betroffenen Patienten als „High-Risk“-Kandidaten mit einer zu erwartenden Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen eines kardiovaskulären Risikos von 20–30 % in den nachfolgenden 10 Jahren [3].

Neben der durchschnittlichen Höhe des Blutdrucks scheinen auch abnormale 24-Stunden-Blutdruckprofile bei Diabetikern für hochdruckbedingte Komplikationen verantwortlich zu sein [4]. Der prädiktive Wert der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM) für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen ist der üblichen Blutdruckmessung überlegen und kann auch eine mögliche „White coat hypertension“ besser erfassen. Patienten mit Typ 2-Diabetes zeigen insbesondere bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie oder Mikroalbuminurie [5] signifikant häufiger eine fehlende nächtliche Absenkung des Blutdruckes (Non-dipper). „Non-dipper“ weisen ein höheres Risiko auf, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln [6]. Patienten mit einem aufgehobenen zirkadianen Blutdruckrhythmus haben ein erheblich gesteigertes Mortalitätsrisiko [7].

Tabelle 1: Potentielle Erklärungen für den größeren Effekt der antihypertensiven Therapie bei Diabetes mellitus im Vergleich zu Nichtdiabetikern (HOT, CAPPP, Syst-EUR, HOPE)

- Diabetespatienten: deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko
- Komplexes Auftreten mehrerer Risikofaktoren (Dyslipidämie, Hypofibrinolyse, aktivierte Plättchen)
- Häufig Sekundär- und nicht Präventionsprävention (Silent Ischemia, diffuse und distal lokalisierte KHK)
- Nondipping: viel häufiger (v.a. bei Albuminurie)
- Linksventrikeldysfunktion: viel häufiger bei Diabetikern
- Endotheliale Dysfunktion: viel häufiger bei Diabetikern

INTERVENTIONSSTUDIEN

In den letzten Jahren sind zahlreiche antihypertensive Interventionsstudien [8–18] veröffentlicht worden, in denen verschiedene große Kollektive an Diabetespatienten teilgenommen haben. Alle Studien dokumentieren die enorme Bedeutung der Blutdrucksenkung für die Prognose der Patienten mit Typ 2-Diabetes, wenngleich die Studien bezüglich Beobachtungsdauer, Ausgangsblutdruck, Blutdruck-

Tabelle 2: Unterschiede in den klinischen Charakteristika der Diabetespatienten in den verschiedenen antihypertensiven Interventionsstudien

Studie	Pat.anz.	Follow-up (Jahre)	Initialer Blutdruck Systol. (mmHg)	Diastol. (mmHg)	Senkung syst. BP (mmHg)	Senkung diast. BP (mmHg)
UKPDS	1148	8,4	160	94	-6/-16 (Δ 10)	-7/-12 (Δ 5)
HOT	1501	3,8	169,8	105,4	-26/-28/-30 (Δ 4)	-20/-22,3/-24,3 (Δ 4)
CAPP	572	6,1	163,6	97,3	-13	-10
SYST-Eur	492	2,0	175,3	84,5	-13,5/-22,1	-2,9/-6,9
STOP-2	719	4,5	194	98	-34,5	-16/-17
HOPE	3577	4,5	142	80	-3	-1
ALLHAT	8663	3,3	145	83	-8/-10	-7
NORDIL	727	5,0	173,5	105,8	-20,3/-23,3 (Δ 3)	-18,7/-18,7 (Δ 0)
INSIGHT	1302	4,0	173,0	99,0	-12/-14 (Δ 2)	-7/-8 (Δ 1)
LIFE	1195	4,7	177	96	-29/-31 (Δ 2)	-17/-17 (Δ 0)

senkung und inkludierter Patienten-zahl beträchtliche Unterschiede aufweisen (Tabelle 2). An wichtigen Studien sind hier die SHEP-Studie [8], die HOT-Studie [9], die UKPDS [10, 11], die CAPP-Studie [12], die HOPE-Studie [13], die SYST-EUR-Studie [14], die STOP-2 Studie [15], die ALLHAT-Studie [16], die INSIGHT-Studie [17] und die NORDIL-Studie [20] zu nennen.

Die eingeschlossenen Zahlen an Patienten mit Typ 2-Diabetes schwanken von 492 Patienten in der SYST-EUR-Studie [14] bis zu 8663 Patienten in der ALLHAT-Studie [16]. Auch der systolische Ausgangsblutdruck zeigt sehr große Schwankungen von 142 mmHg in der HOPE-Studie [13] und 194 mmHg in der STOP-2 Studie [15]. Da in der HOPE-Studie [13] und in der ALLHAT-Studie [16] die Hälfte der Patienten keine Hypertonie aufwies, lagen die Ausgangsblutdruckwerte der Patienten mit Typ 2-Diabetes in diesen beiden Studien nur bei 142 bzw. 145 mmHg systolisch und 80 bzw. 83 mmHg diastolisch. Auch die diastolischen Blutdruckwerte zeigen erhebliche Schwankungen bei Studienbeginn mit Schwankungen von 80 bis 105 mmHg. Die Beobachtungsdauer war am längsten in der UKPDS [10] mit 8,4 Jahren und am geringsten in der SYST-EUR Studie [14] mit nur 2 Jah-

ren. Die anderen Studien weisen mittlere Beobachtungsdauer von 3,3 bis 6,1 Jahren auf.

Die Tabelle 2 zeigt die Unterschiede in der systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung in den einzelnen Studien. Das höchste Ausmaß der Blutdrucksenkung wurde systolisch in der STOP-2 Studie [15] mit 34 mmHg erreicht, knapp gefolgt von der HOT-Studie [9], in der ebenfalls systolische Blutdrucksenkungen zwischen 26 und 30 mmHg erzielt wurden. Die geringste Blutdrucksenkung weist die HOPE-Studie [13] mit 3 mmHg systolisch auf. Hinsichtlich der diastolischen Blutdrucksenkung wurden Senkungen von 1 bis 25 mmHg erzielt, wobei das geringe Ausmaß der Blutdrucksenkung bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (SYST-EUR) sowie in den Studien mit niedrigen Ausgangswerten (HOPE, ALLHAT) zu erwarten war.

Charakterisiert man das Studiendesign der verschiedenen antihypertensiven Interventionsstudien, so muß man zwischen Studien unterscheiden, in denen verschiedene antihypertensive Medikamentenklassen mit gleichen Blutdruckzielen verglichen wurden und Studien, in denen Diabetespatienten mit unterschiedlichen Blutdruckzielen verfolgt wurden. Der Effekt

unterschiedlicher Blutdruckzielwerte wurde in der UKPDS, der HOT, der SHEP-Studie und der SYST-EUR-Studie verfolgt.

SHEP-Studie

Die große Bedeutung der Blutdrucksenkung für die Reduktion der kardiovaskulären Komplikationen bei Diabetespatienten konnte eindrucksvoll erstmals in der SHEP-Studie (Systolic Hypertension in the Elderly Programme) nachgewiesen werden [8]. Bei älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes und isolierter systolischer Hypertonie wurde durch eine niedrig dosierte Diuretikatherapie die kardiovaskuläre Erkrankungsrate um 34 % im Vergleich zu Placebo reduziert (Curb et al, 1966). Besonders bemerkenswert war der Befund, daß die absolute Risikosenkung mit der aktiven Blutdrucktherapie im Vergleich zu Placebo bei Diabetespatienten doppelt so groß war wie bei nichtdiabetischen Patienten (101/1000 vs. 51/1000 randomisierte Patienten in der 5-jährigen Follow-up-Studie). Dieser Befund unterstrich zum ersten Mal eindrucksvoll das viel höhere Risiko der Diabetespatienten.

HOT-Studie

Das besondere Risiko der hypertensiven Diabetespatienten konnte 1998

in der HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment) eindrucksvoll bestätigt werden [9]. In der HOT-Studie sollte an insgesamt 18.790 Patienten mit essentieller Hypertonie analysiert werden, ob 3 verschiedene diastolische Blutdruckzielwerte (unter 90 mmHg, < 85 mmHg und < 80 mmHg) einen unterschiedlichen Einfluß auf die kardiovaskulären Ereignisse ausüben. Der in der Gesamtpopulation unter antihypertensiver Therapie tatsächlich erreichte diastolische Blutdruck lag in den 3 Gruppen bei 85,2 bzw. 83,2 bzw. 81 mmHg. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,8 Jahren war bei Diabetikern (n = 1501) die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in der Gruppe mit der strengsten Blutdruckeinstellung weitaus am niedrigsten. Das kardiovaskuläre Risiko war in der Zielgruppe unter 90 mmHg im Vergleich zur Zielblutdruckgruppe < 80 mmHg um mehr als das Doppelte (relatives Risiko 2,06), die kardiovaskuläre Mortalität sogar um das 3-fache (relatives Risiko 3,0) gesteigert. Im Vergleich zu den nichtdiabetischen Hypertonikern profitierten die Diabetiker in der HOT-Studie viel eindeutiger von einer strengen Blutdruckeinstellung. Diabetespatienten mit diastolischem Zielblutdruckwert < 80 mmHg zeigten eine Halbierung der kardiovaskulären Komplikationen und Todesfälle im Vergleich zu Patienten mit diastolischen Zielblutdruckwerten < 90 mmHg (Abbildung 1). Vergleichbar günstige Befunde konnten für die nichtdiabetische Population nicht nachgewiesen werden.

UKPDS

In der UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) wurde der Einfluß einer strengen („tight control“) Blutdruckeinstellung (angestrebter Zielblutdruck < 150/85 mmHg) in Vergleich zu einer moderaten („less tight control“) Blutdrucksenkung (angestrebter Zielblutdruck < 180/105 mmHg) auf das Risiko von makro- und mikrovaskulären Komplikatio-

nen in einem Kollektiv von 1.148 hypertensiven Typ 2-Diabetikern analysiert [10]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren lagen die mittleren Blutdruckwerte bei 144/82 mmHg vs. 154/87 mmHg. Durch die strengere Blutdruckeinstellung wurden diabetesbedingte Endpunkte um 24 %, diabetesbedingte Todesfälle um 32 % und Schlaganfälle um 44 % reduziert [10].

In der UKPDS-39 [11] wurde bei 758 hypertensiven Typ 2-Diabetikern die Wirkung des Betablockers Atenolol mit dem ACE-Hemmer Captopril hinsichtlich des Einflusses auf diabetische makro- und mikrovaskuläre Komplikationen verglichen. Beide Medikamente führten zu einer vergleichbaren Blutdrucksenkung, wobei in 30 % der Patienten eine 3-fache Kombinationstherapie erforderlich war, um den angestrebten Zielwert von < 150/85 mmHg zu erreichen. In der UKPDS-Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Atenolol und Captopril in der Inzidenz diabetischer makro- und mikrovaskulärer Komplikationen nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Ergebnisse zogen die Autoren die Schlußfolgerung, daß der Effekt der Blutdrucksenkung wichtiger sein dürfte als substanzspezifische Effekte. Aufgrund des gleichwertigen Abschnidens in der UKPDS haben sowohl ACE-Hemmer als auch kardioselektive Betablocker einen gesicherten Platz in der Behandlung der Hypertonie bei Diabetespatienten. Medikamentenabbrüche fanden unter Captopril nur in 22 %, bei Atenolol hingegen in 35 % der Patienten statt. Außerdem war die Gewichtszunahme mit 1,6 kg unter Captopril im Vergleich zu 3,4 kg unter Atenolol deutlich geringer (p = 0,020). Die HbA1c-Werte waren am Ende der Beobachtungszeit in beiden Gruppen gleich schlecht (8,4 % vs. 8,3 %). Patienten mit Betablockertherapie mußten signifikant häufiger (81 vs. 71 %, p = 0,03) zusätzlich Antidiabetika einnehmen.

CAPP- Studie

Im Captopril Prevention Project (CAPP) wurde der Effekt von ACE-Hemmern im Vergleich zu einer konventionellen antihypertensiven Therapie (Betablocker und Diuretika) analysiert [12]. In der Gesamtpopulation fand sich zwischen den verschiedenen Therapiearmen kein Unterschied. Allerdings entwickeln unter der ACE-Hemmer-Therapie signifikant weniger Patienten einen Diabetes mellitus (p 0,039). In der Subgruppenanalyse der Diabetikerpopulation (n = 572) wurde im Vergleich zur konventionellen antihypertensiven Therapie (Betablocker und Diuretika) unter Captopril die tödlichen und nichttödlichen Myokardinfarkte um 66 % gesenkt.

HOPE-Studie

Die HOPE-Studie [13] ist eine der größten Interventionsstudien, die bisher an Diabetespatienten durchgeführt wurde. 3.575 Patienten mit Typ 2-Diabetes und einem weiteren Risikofaktor (Koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Mikroalbuminurie, Dyslipämie oder Rauchen) wurden in einer Placebo-kontrollierten Studie zusätzlich mit dem ACE-Hemmer Ramipril (10 mg pro Tag) über 4 Jahre behandelt. Bei Studienbeginn waren die Patienten im Mittel 65 Jahre alt und die Diabetesdauer betrug 11,4 Jahre. Eine koronare Herzkrankheit lag bei 60 % der Patienten vor. Hypertonie oder erhöhte Cholesterinwerte lagen bei 56 % bzw. 65 % der Patienten vor. Der Ausgangsblutdruck lag allerdings bei nur 142/80 mmHg aufgrund einer antihypertensiven Vorbehandlung. Im Gegensatz zur STOP-2-Studie [15] handelt es sich bei den Patienten der HOPE-Studie um eine Hochrisikogruppe, die mit einer multifaktoriellen Therapieintervention (Betablocker, Aspirin und Lipidsenker) vorbehandelt war.

Die Senkung der kardiovaskulären Mortalität um 38 % ist außerordentlich eindrucksvoll, da der Blutdruck

der Diabetespatienten durch die antihypertensive Vorbehandlung initial nur 141,9/79,6 mmHg betrug. Da der Effekt der zusätzlichen ACE-Hemmertherapie auch bei Patienten ohne Linksventrikeldysfunktion und Hypertonie nachweisbar war, dürften blutdruckunabhängige Mechanismen für die dramatische Prognoseverbesserung verantwortlich sein. Eine Beeinflussung der bei Diabetespatienten häufig vorliegenden endothelialen Dysfunktion und/oder eine Plaque-Stabilisierung werden gegenwärtig vermutet.

Besonders bemerkenswert ist auch die Reduktion des Auftretens von neuen Diabetesfällen um 31 % (3,8 % versus 5,5 %) in der großen Gruppe der nicht-diabetischen Patienten. Viele Studien haben gezeigt, daß kardiovaskuläre Hochrisikopatienten (vor oder nach Herzinfarkt) häufig eine Insulinresistenz und damit ein Risiko für eine Progression zum manifesten Diabetes aufweisen. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, daß eine Hypertonie häufig einem Typ 2-Diabetes vorausgeht. Skandinavische Studien haben darauf hingewiesen, daß eine Therapie mit Betablockern und Diuretika die Progression zum Diabetes verstärken dürfte. Die deutliche Reduktion des Auftretens von neuen Diabetesfällen durch die Ramipriltherapie kann entweder auf den direkten ACE-

Hemmereffekt (Verbesserung der Insulinsensitivität) oder auf die geringere Verwendung von Betablockern und Diuretika in der Verumgruppe (Ramiprilarm) im Vergleich zum Placeboarm zurückgeführt werden.

SYST-EUR-Studie

Die Sekundäranalyse der Syst-Eur-Studie belegt den sinnvollen Einsatz von (Dihydropyridin)-Kalzium-Antagonisten für den älteren Patienten mit Typ 2-Diabetes mit isolierter systolischer Hypertonie [14]. In der Subgruppe der 492 diabetischen Patienten sank unter medikamentöser Therapie der Blutdruck von 175/85 mmHg auf ein Mittel von 153/78 mmHg, während er unter Placebo nur auf 162/82 mmHg abfiel. Unter dem placebokontrollierten Einsatz des Kalziumantagonisten Nitrendipin sanken die Gesamt- (-41 %) und die kardiovaskuläre Mortalität (-70 %), die Inzidenz von Schlaganfällen (-69 %), kardialen (-57 %) und kardiovaskulären (-72 %) Ereignisse bei den diabetischen Patienten signifikant ab. Der protektive Effekt des Kalziumantagonisten war bei der diabetischen Subpopulation noch viel deutlicher nachweisbar als bei der Gesamtpopulation der 4203 Patienten ohne Diabetes (Abbildung 2). Die Ergebnisse der SYST-EUR-Studie sind mit denen der SHEP-Studie [8] vergleichbar, in der durch aktive Therapie

eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 34 % erreicht wurde.

STOP-Hypertension-2-Studie

In der STOP-Hypertension-2-Studie (Swedish trial in old patients with hypertension) wurden 721 Diabetespatienten über einen Zeitraum von 4,5 Jahre verfolgt [15]. Das Alter zu Beginn der Studie war mit 76 Jahren sehr hoch und die Patienten hatten trotz hoher Ausgangsblutdruckwerte von 194 bzw. 98 mmHg eine auffallend niedrige kardiovaskuläre Komplikationsrate (Herzinfarkt 3 %, KHK 8 %, Schlaganfall 4 %, Herzinsuffizienz 1,9 %). Aufgrund dieser geringen vaskulären Komplikationsrate kann berechtigt angenommen werden, daß es sich dabei um Langzeitüberlebende trotz hohen Blutdrucks gehandelt hat.

In der NORDIL-Studie [20] wurden 10.881 Patienten in einem Altersbereich von 50–74 Jahren mit einem diastolischen Blutdruck von 100 mmHg oder mehr randomisiert mit Diltiazem oder mit Diuretika, Betablocker oder einer Kombination beider Substanzklassen behandelt. 727 Patienten (6,7 %) hatten einen Diabetes mellitus. In dieser Studie war die Blutdrucksenkung sowohl in der Diltiazem-, wie auch in der Diuretika-/Betablocker-Gruppe beträchtlich (20,3/18,7 vs. 23,3/18,7 mmHg),

Abbildung 1: HOT-Studie: Diastolische Blutdrucksenkung um 4 mmHg senkt kardiovaskuläre Komplikationen bei Diabetespatienten um 50 %

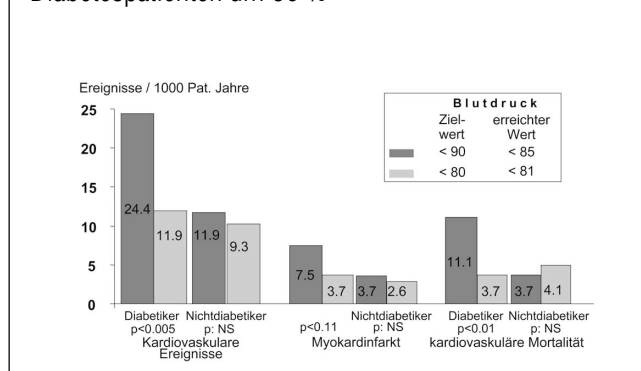
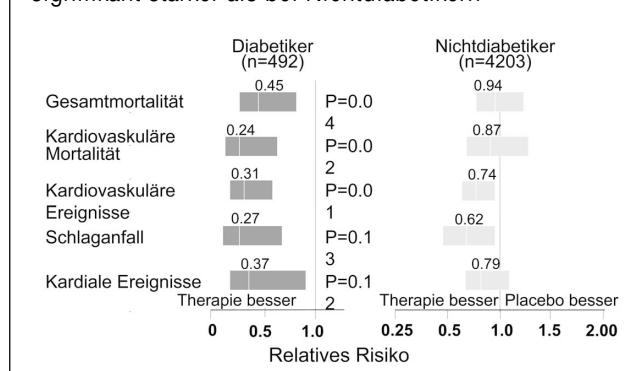


Abbildung 2: SYST-EUR-Studie: Blutdrucksenkung bei Diabetespatienten senkt kardiovaskuläre Komplikationen signifikant stärker als bei Nichtdiabetikern



wobei die systolische Blutdrucksenkung signifikant unterschiedlich war ($p < 0,001$). Tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle wurden unter Diltiazem signifikant seltener als unter der Therapie mit Diuretika und Betablocker beobachtet (6,4 versus 7,9 Ereignisse pro 100 Patienten/Jahre; RR: 0,80; $p = 0,04$), während tödliche und nicht tödliche Myokardinfarkte zwischen den beiden Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich waren. In der relativ kleinen Diabetes-Subgruppe konnte für keinen der Endpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der NORDIL-Studie stehen in Übereinstimmung mit den Daten der STOP-Hypertonie-2-Studie, in der die kardiovaskuläre Mortalität unter der Therapie mit Kalziumantagonisten oder Diuretika bzw. Betablocker bei Diabetespatienten nicht signifikant unterschiedlich war.

In der *INSIGHT-Studie* [17] wurden 6.321 Patienten in einem Altersbereich von 55–80 Jahren mit einer Hypertonie (Blutdruck $\geq 150/95$ mmHg oder ≥ 160 mmHg systolisch) in einer randomisierten Doppelblindstudie entweder mit einem langwirksamen Nifedipinpräparat oder

mit Co-Amilozid (Hydrochlorothiazid 25 µg + Amilorid 2,5 mg) behandelt. 1.259 bzw. 756 Patienten benötigten zusätzlich Atenolol oder Enalapril als „add on“-Behandlung. Insgesamt wurden 1.302 Patienten (20,6 %) mit Diabetes eingeschlossen. In dieser Studie wurde der Blutdruck durchschnittlich von 173/99 mmHg auf 132/82 mmHg gesenkt (Δ 33/17 mmHg). In der Diabetes-Subgruppe wurde ein primärer Endpunkt bei 8,3 % der mit Nifedipin und bei 8,4 % der mit Co-Amilozid behandelten Patienten beobachtet. In der Diabetes-Subgruppe benötigten mehr Patienten eine „Zusatztherapie“ im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Zusätzlich fand sich unter den Enalapril-behandelten Patienten häufiger ein Diabetes als unter Atenolol (32 % vs. 19 %). Neue Diabetesfälle traten bei 136 Patienten unter Nifedipin (4,3 %) und bei 176 Patienten unter Co-Amilozid (5,6 %) auf ($p = 0,02$). Die Gesamtfrequenz von neuen Diabetesfällen betrug 14,1 Fälle auf 1000 Patientenjahre.

In der *LIFE-Studie* (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) wurden insgesamt 9.139 Patienten (mittleres Alter: 55–80 Jahre) mit essentieller Hypertonie und Linksherzhypertrophie

(LVH) einer antihypertensiven Basistherapie mit Losartan oder Atenolol zugeführt [18]. Eine getrennte Auswertung erfolgte für 1.195 hypertensive Patienten mit Typ 2-Diabetes und LVH, die bei einem mittleren Ausgangsblutdruck von 177/96 mmHg randomisiert entweder einer Basistherapie mit dem AT1-Inhibitor Losartan oder dem Beta-Blocker Atenolol zugeführt wurden [19]. Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung (30,2/16,6 vs. 29,1/16,8 mmHg) wurde unter der Basistherapie mit Losartan im Vergleich zu Atenolol eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 36,6 % ($p = 0,028$) und der Gesamtmortalität um 38,7 % ($p < 0,002$) beobachtet. Auch Herzinfarkt und Schlaganfall traten bei Diabetespatienten unter Losartan um 17,1 % bzw. 21,2 % signifikant seltener auf als unter Atenolol, wobei diese Unterschiede allerdings die Signifikanzgrenze nicht erreichten. Die LVH wurde unter Losartan signifikant stärker gesenkt als unter Atenolol ($p < 0,0001$). Dieser Befund könnte für den günstigen kardioprotektiven Effekt von Losartan mitverantwortlich sein, da eine LVH einen prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus haben dürfte.

Abbildung 3: Signifikante Reduktion des Neuauftretens von Typ 2-Diabetes unter der Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten (CAPPP, HOPE, LIFE)

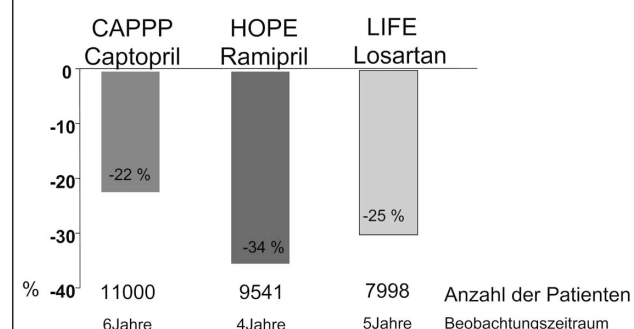
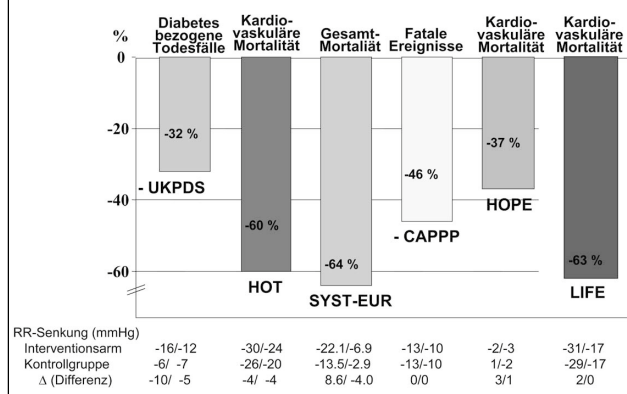


Abbildung 4: Effekt der Blutdrucksenkung auf kardiovaskuläre Ereignisse bzw. kardiovaskuläre Mortalität bei Diabetespatienten in verschiedensten Interventionsstudien



Ähnlich wie in der CAPPP- und HOPE-Studie [12, 13] wurde auch in der LIFE-Studie [19] eine signifikante Reduktion des Neuauftretens eines Diabetes bei nichtdiabetischen Patienten mit Hypertonie und LVH beobachtet (Abbildung 3). Während in der Atenolol-behandelten Patientengruppe 8 % der Patienten innerhalb von 4 Jahren einen Diabetes entwickelten, lag die Neuerkrankungsrate für Diabetes bei Losartan-behandelten Patienten nur bei 6 %. Die signifikante Risikoreduktion betrug 25 % ($p < 0,001$).

In der *ALLHAT-Studie* (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) sollten an 40.000 Patienten 4 verschiedene Antihypertensiva (Diuretika, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und α_1 -Inhibitoren) bzgl. ihres Langzeiteffektes (4–8 Jahre) verglichen werden [16]. Eingeschlossen wurden Patienten mit Hypertonie und wenigstens einem weiteren KHK-Risikofaktor. Der Anteil der Diabetespatienten war mit 35,5 % besonders hoch. Die Ausgangsblutdruckwerte betrugen nur 145 bzw. 83 (84) mmHg. Ein Zwischenbericht über den Vergleich von Chlorthalidon mit dem α_1 -

Inhibitor Doxazosin wurde vor kurzem veröffentlicht [16]. Nach 4 Jahren lagen die Blutdruckwerte in den beiden Therapiearmen bei 135/76 bzw. 137/76 mmHg.

Die Gruppe der α_1 -Inhibitoren wurde im letzten Jahr von mehreren Hochdruckligen der USA und Europa in die Gruppe der „First line“-Medikamente gereiht, da die günstigen Effekte auf Lipidfraktionen, Insulinresistenz und Fibrinolyse als vorteilhaft erachtet wurden. Entgegen der Erwartung hatte Doxazosin keinen Vorteil gegenüber Chlorthalidon hinsichtlich der KHK-Mortalität. Da die Rate der Herzinsuffizienz unter Doxazosin gegenüber den anderen Therapiegruppen (Diuretika, ACE-Hemmer und Kalziumantagonist) verdoppelt wurde, wurde der Doxazosin-Arm der ALLHAT-Studie vor kurzem beendet. Da die α_1 -Inhibitoren im Gegensatz zu ACE-Hemmern und Diuretika die Herzinsuffizienz nicht beeinflussen, war dieses Ergebnis nicht ganz unerwartet. Der Stellenwert der α_1 -Inhibitoren in Kombination mit Diuretika und ACE-Hemmern muß in weiteren Studien geklärt werden.

AUSMASS DER BLUTDRUCKSENKUNG

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung war in den verschiedenen Hypertonie-Interventionsstudien ebenfalls sehr unterschiedlich (Tabelle 2). Eine relativ geringe Blutdrucksenkung wurde in der UKPDS erzielt, wobei die Blutdruckdifferenzen zwischen intensiver und konventioneller Blutdruckkontrolle 10 mmHg systolisch und 5 mmHg diastolisch betrugen. In der HOT-Studie wurde eine systolische Blutdrucksenkung von 26, 28 und 30 mmHg und eine diastolische Blutdrucksenkung von 20, 22 und 24 mmHg erreicht. Die Differenz zwischen den drei Blutdruckzielgruppen betrug nur 4 mmHg systolisch bzw. 4 mmHg diastolisch. In der CAPPP-Studie wurde der Blutdruck um 13 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch gesenkt. In der SYST-EUR-Studie wurde eine beträchtliche systolische Blutdrucksenkung (13,5 bzw. 22,1 mmHg) erzielt, während die diastolische Blutdrucksenkung mit 2,9 bzw. 6,9 mmHg von jener der UKPDS nicht sehr unterschiedlich war. In der STOP-2-Studie wurde der systolische Blutdruck um 34,5 mmHg und der

Abbildung 5: UKPDS: Vergleichsanalyse des Effektes der Blutdrucksenkung (10 mmHg systolisch und 5 mm Hg diastolisch) und HbA1c-Senkung um 0,9 % auf kardiovaskuläre Endpunkte

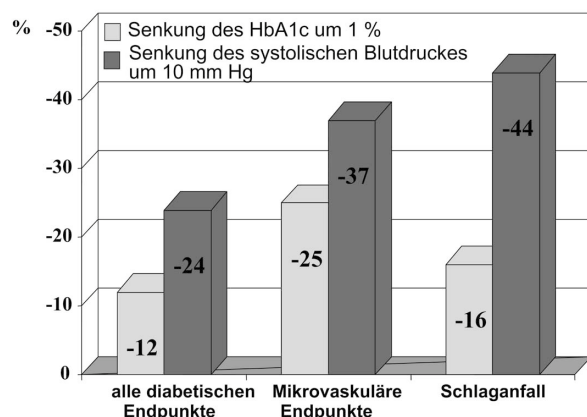
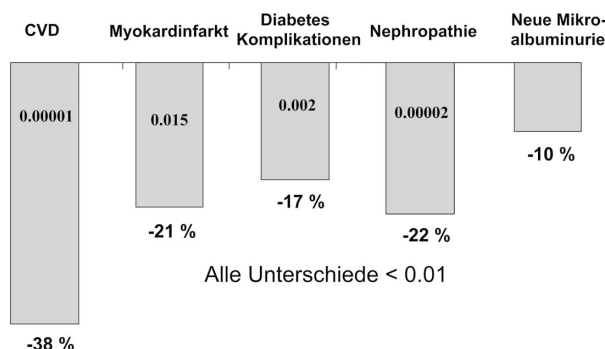


Abbildung 6: HOPE-Studie: Signifikante Reduktion von kardiovaskulären Komplikationen unter Ramipril vs. Placebo bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus



diastolische Blutdruck um 16 (17) mmHg gesenkt. In der HOPE-Studie betrug die Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber Placebo nur 3 bzw. 1 mmHg (Tab. 2), da nur 51 % der Patienten eine Hypertonie aufwiesen und alle Patienten antihypertensiv vorbehandelt waren.

HÄUFIG SIND ANTIHYPERTENSIVE KOMBINATIONSTHERAPIEN ERFORDERLICH

Mit einer antihypertensiven Monotherapie können nur relativ wenige Diabetespatienten – vor allem am Beginn ihrer Erkrankung – suffizient eingestellt werden (Zielblutdruck 135/80 mmHg). Bei längerer Krankheitsdauer ist der Einsatz verschiedenen wirkender Antihypertensiva unbedingt notwendig. In nahezu allen Interventionsstudien (UKPDS, HOT, CAPPP, SYST-EUR) wurden daher nicht Monotherapien miteinander verglichen, sondern es wurden verschiedene Kombinationstherapien eingesetzt, wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist. In einer Substudie der INSIGHT-Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, daß die Blutdrucksenkung bei Diabetespatienten im Vergleich zu Nichtdiabetikern deutlich erschwert ist [21]. Obwohl ein 2. bzw. 3. Antihypertensivum bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern um 40 % bzw. 100 % häufiger erforderlich war, blieben die Blutdruckwerte bei den Diabetikern höher. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß bei Diabetikern viel häufiger als bisher antihypertensive Therapiekombinationen eingesetzt werden sollten.

Tabelle 3: Antihypertensive Medikamente in antihypertensiven Interventionsstudien bei Typ 2-Diabetes mellitus

UKPDS	Atenolol (50 %), Captopril (50 %), Furosemid, Nifedipin, Methyldopa, Prazosin
HOT	Felodipin (78 %), ACE-Hemmer (40 %), Beta-Blocker (28 %), Diuretika (22 %)
CAPPP	Captopril, Atenolol, Metoprolol, HTC, Bendrofluazid
SYST-EUR	Nitrendipin, Enalapril, Chlorothiazid
STOP-2	konventionelle (Atenolol, Metoprolol, Pindolol, Hydrochlorothiazid + Amylolid) und neue (Enalapril, Lisinopril, Felodipin, Isradipin)
HOPE	Ramipril versus Placebo
ALLHAT	Chlorthalidon vs. Amlodipin, Lisinopril oder Doxazosin

RISIKOSENKUNG DURCH BLUTDRUCKSENKUNG BEI DIABETIKERN VERSUS NICHTDIABETIKERN

Die Effekte der Blutdrucksenkung bei Diabetespatienten in den verschiedenen Studien sind in der Abbildung 4 dargestellt. In der UKPDS wurden diabetesbezogene Todesfälle um 32 % gesenkt. In der HOT-Studie nahm die kardiovaskuläre Mortalität sogar um 60 % ab. In der SYST-EUR-Studie wurde die Gesamtmortalität bei Diabetespatienten um 44 % gesenkt, in der CAPPP-Studie nahmen die fatalen Ereignisse um 46 % ab, während in der HOPE-Studie die kardiovaskuläre Mortalität trotz minimaler Blutdrucksenkung um nur 3 mmHg systolisch und 1 mmHg diastolisch um 37 % gesenkt werden konnte. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in der UKPDS durch die Blutdrucksenkung von 10 mmHg systolisch und 5 mmHg diastolisch wesentlich deutlichere Effekte erzielt wurden als durch die HbA1c-Senkung um 0,9 % (Abb. 5). Aus dieser Vergleichsanalyse geht hervor, daß die Blutdrucksenkung bei Diabetespatienten einen besonders hohen Stellenwert hat.

In verschiedenen Studien konnte eindrucksvoll belegt werden, daß die Blutdrucksenkung bei Diabetes-

patienten eine weitaus größere Senkung des kardiovaskulären Risikos bewirkt als bei Nichtdiabetikern. In der HOT-Studie (Abb. 1) führte die Absenkung des diastolischen Zielblutdruckes von 85 auf 80 mmHg zu einer 50 %igen Senkung der kardiovaskulären Komplikationen bei Diabetespatienten, während bei Nichtdiabetikern dadurch die Prognose nicht verbessert werden konnte. Auch in der SYST-EUR-Studie (Abb. 2) führte die Blutdrucksenkung zu einer wesentlich ausgeprägteren Reduktion der kardiovaskulären Komplikationen wie bei Nichtdiabetikern.

In der HOPE-Studie (Abb. 6) fanden sich ähnlich günstige Effekte bei Diabetikern und Nichtdiabetikern. Die Patienten in der HOPE-Studie hatten allerdings bereits sehr niedrige Blutdruckausgangswerte, da der ACE-Hemmer Ramipril oder Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva verabreicht wurde. In der STOP-2-Studie fand sich für die Gesamtgruppe der 6.614 relativ alten Patienten mit Hypertonie eine vergleichbare Risikosenkung für die kardiovaskuläre Mortalität, für die Gesamtmortalität und den Schlaganfall durch Beta-blocker, Diuretika, ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten, während das Auftreten von Herzinfarkt und Herzinsuffizienz in der mit ACE-Hemmer behandelten Gruppe signifikant niedriger war als unter Kalziumantagonisten. Dieser Unterschied

war in der Diabetessubgruppe nicht signifikant, wobei dies aber auf die relativ geringe Patientenzahl ($n = 719$) zurückzuführen sein dürfte.

VERGLEICHSANALYSE VERSCHIEDENER ANTIHYPERTENSIVA BEI DIABETESPATIENTEN

Analysiert man die verschiedenen Hypertoniestudien bei Diabetespatienten, so findet man in mehreren Studien (UKPDS, SYST-EUR, STOP-2) bezüglich des primären Endpunktes keinen Vorteil für ACE-Hemmer-Therapie im Vergleich zu herkömmlichen Antihypertensiva. Bei der Analyse dieser Studien ist allerdings zu bedenken, daß Patienten in der UKPDS einen neu manifestierten Diabetes und einen relativ niedrigen Ausgangsblutdruck hatten und dementsprechend ein viel geringeres kardiovaskuläres Risiko aufwiesen als Diabetespatienten in anderen Interventionsstudien. In der STOP-2 und in der SYST-EUR-Studie waren die Blutdruckwerte sehr hoch, so daß die Risikosenkung bei diesen Patienten sehr wahrscheinlich (nur?) der Senkung des Blutdrucks und weniger den Zusatzeffekten der Antihypertensiva zugeschrieben werden kann. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß die Effekte des ACE-Hemmers Captopril und des Beta-Blockers Atenolol in der UKPDS [11] weitaus (durchschnittlich 2-fach höher) ausgeprägter waren, als es aufgrund der epidemiologischen Beobachtungen [22] zu erwarten war. Der bedeutende Zuwachs der Risikosenkung kann nur durch zusätzliche Effekte dieser Substanzklassen erklärt werden, die nichts mit der Blutdrucksenkung zu tun haben.

Die HOPE-Studie ist eine placebo-kontrollierte Studie, in der die Patienten den ACE-Hemmer Ramipril

oder Placebo zusätzlich zu früher verabreichten Antihypertensiva erhielten. Die beträchtliche Risikoreduktion in der HOPE-Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe trotz niedrigem Ausgangsblutdruck läßt die Schlußfolgerung zu, daß ACE-Hemmer zumindest bei bestimmten Hochrisikogruppen – aufgrund der zusätzlichen Effekte – wirksamer sein könnte als konventionelle Antihypertensiva. Bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse dürften sich mit ACE-Hemmern besser verhindern lassen als mit Kalziumantagonisten. Dies geht auch aus der STOP-2-Studie hervor, in der unter der ACE-Hemmer-Therapie signifikant weniger Herzinfarkte aufgetreten waren als unter der Gabe von Kalziumantagonisten (12,8 vs. 16,7 pro 1000 Patienten). Auch die Inzidenz der Herzinsuffizienz war unter ACE-Hemmern deutlich niedriger.

Literatur:

1. Scherthaner G. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Teil 1: Interventionsstrategien zur kardiovaskulären Protektion. *Diab Stoffw* 1996; 5: 223–32.
2. The National High Blood Pressure Education Program Working Group: National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145–58.
3. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu VC, Clark T. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1009–60.
4. Scherthaner G, Ritz E, Philipp T, Bretzel RG. Night time blood pressure in diabetic patients – the submerged portion of the iceberg? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1061–4.
5. Equiluz-Bruck S, Schnack C, Kopp HP, Scherthaner G. Nondipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type-2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1139.
6. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 1248–53.
7. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, Nishizawa M, Kigoshi M, Uchida K. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 47: 1501.
8. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug Treatment in older person with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius St, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type-2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–20.
12. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlöf B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
14. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84.
15. Lindholm LA, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in old patients with hypertension-2, STOP hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18: 1671–5.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner

Von 1965 bis 1971 Medizinstudium an den Universitäten von Berlin, Innsbruck und Wien, 2/1972 Promotion zum Dr.med.univ. an der Universität Wien. Seit 1979 Leiter der Arbeitsgruppe für Stoffwechsel und Endokrinologie an der 2. Medizinischen Universitätsklinik der Universität Wien. 1981 Habilitation zum Universitätsdozent für Innere Medizin. 1982 Bertram-Preis der Deutschen Diabetesgesellschaft. 1987 Extraordinarius (§31 Univ.-Prof. an der 2. Med. Universitätsklinik) Universität Wien. Seit 1988 Vorstand der 1. Medizinischen Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien mit den Schwerpunkten Diabetologie, Endokrinologie, Onkologie, Hämatologie und Osteologie. 1997 Arnold Renold Medaille der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD)

Mitglied sowie Vorstandsmitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Mitglied des Editorial Boards von verschiedenen internationalen Zeitschriften, Gutachtertätigkeit (Reviewer) für zahlreiche internationale Zeitschriften.

Mehr als 250 Publikationen (Impactfactor > 500) auf verschiedensten Detailgebieten der Inneren Medizin, insbesondere auf dem Gebiet der Diabetologie, Endokrinologie und Hämostaseologie. Wissenschaftliches Hauptinteresse: Diabetes mellitus (Immunpathogenese und Immuntherapie des Typ 1-Diabetes, Insulinresistenz, Hämostase, Diabetische Nephropathie, vaskuläres Spätsyndrom), Hochdruck, Hyperthyreose, Hashimoto-Thyreoiditis, Hyperparathyreoidismus, Hypophysentumore, Immungenetik von endokrinen Erkrankungen.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Guntram Schernthaner
Vorstand der 1. Med. Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25
e-mail: Guntram.Schernthaner@kar.magwien.gv.at



as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). Lancet 2000; 356: 366–72.

18. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius ST, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.

19. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, Julius ST, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn ST. 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: 1004–10.

20. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359–65.

21. Brown MJ, Castaigne A, De Leeuw PW, et al. Influence of diabetes and type of hypertension on the response to antihypertensive treatment. Hypertension 2000; 35: 1038–42.

22. Adler AI, Stratton M, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective. Association of systolic blood pressure with macrovascular complications of type-2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 412–9.

16. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. JAMA 2000; 283: 1967–75.

17. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung