

New-onset diabetes and antihypertensive treatment

Abstract

Introduction

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

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

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

Objectives

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

Methods

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

Results

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

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

1 Institute of Empirical Health
Economics, Burscheid,
Germany

2 Research & Public Relations,
Burscheid, Germany

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

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

Discussion

The available meta-analyses allow for a high clinical evidence level. A few studies vary in terms of diabetes definition and study duration. In most of the trials, the incidence of new-onset diabetes is not an endpoint. The evaluation of treatment-induced diabetes mellitus cannot be conducted, due to the lack of sufficient results in the identified literature. The two economic studies do not address all the objectives sufficiently. Ethical, social and legal aspects are discussed but not analysed systematically.

Conclusion

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

Keywords: diabetes mellitus, type 2, hypertension, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Angiotensin II type receptor blockers, calcium channel blockers, diuretics

Summary

Health political background

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

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

opment of type-2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus and hypertension often appear in combination.

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

Scientific background

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

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

Research questions

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

Methods

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

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

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

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

Results

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

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

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

The incidence of a treatment-induced type-2 diabetes depended on the different substance classes. It differed between the various publications. The diabetes incidence

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

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

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

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

Discussion

The answer of the first medical objective: *which class of antihypertensive agents promotes the development or the manifestation of type-2 diabetes mellitus?* was documented with a high level of evidence. Nevertheless the studies were heterogenic towards inclusion criteria, primary endpoints, and study duration. None of the identified studies were conducted in Germany, which makes the transferability of the results, especially economic results, difficult. Most of the studies were conducted in the United States and the results were not stratified for ethnicity. It was possible to identify whether a drug-induced diabetes mellitus was reversible after discontinuing the drug or changing the substance class. Evidence

was given in the STAR-LET study, where patients with new-onset diabetes and antihypertensive therapy with ARB and thiazid diuretics received normal glucose levels after changing to another combination of antihypertensive drugs. Further studies are required to address this issue thoroughly.

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

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

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

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

Regarding legal aspects, non-compliance of these guidelines may be regarded as a treatment error. A treatment error only occurs when the error leads to impairment (development of diabetes) and the patient is able to prove the causality. This might be difficult, unless the patient was not informed adequately about the possible risk of developing diabetes mellitus in the course of treatment with diuretics and/or beta-blockers.

Conclusions/recommendations

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

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

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

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

Corresponding author:

Christine Grimm
Institute of Empirical Health Economics, Am Ziegelfeld
28, 51399 Burscheid, Germany, Phone:
+49(0)2174-715114
christine.grimm@ifeg.de

Please cite as

Grimm C, Köberlein J, Wiosna W, Kresimon J, Kiencke P, Rychlik R. New-onset diabetes and antihypertensive treatment. *GMS Health Technol Assess.* 2010;6:Doc03.
DOI: 10.3205/hta000081, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000816

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000081.shtml>

Published: 2010-03-16

The complete HTA Report in German language can be found online at: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta258_bericht_de.pdf

Copyright

©2010 Grimm et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Diabetesneuentstehung unter antihypertensiver Therapie

Zusammenfassung

Einleitung

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

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

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

Fragestellung

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

Methoden

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

Ergebnisse

Insgesamt 34 klinische Publikationen erfüllen die Einschlusskriterien. Davon befassen sich acht Publikationen mit Diuretika und/oder Betablockern, sechs Publikationen mit ACE-Hemmern allein oder in Kombination mit Kalziumantagonisten, zehn Publikationen mit ARB und/oder ACE-Hemmern und deren Auswirkungen auf eine Diabetesentwicklung. Weitere fünf Publikationen untersuchen die Rolle der Kalziumantagonisten hinsichtlich einer Diabetesentstehung, fünf Publikationen zeigen die Diabetesentwicklung unter verschiedenen Antihypertensiva sowie im Vergleich zu keiner Arzneimitteltherapie. Die Ergebnisse der Studien weisen einen signifikanten Unterschied in der Entwicklung des Typ-2-Diabetes mellitus unter antihypertensiver Behandlung aus: eine höhere

Christine Grimm¹

Juliane Köberlein¹

Waldemar Wiosna²

Jutta Kresimon²

Peter Kiencke¹

Reinhard Rychlik¹

1 Institut für Empirische
Gesundheitsökonomie,
Burscheid, Deutschland

2 Research & Public Relations,
Burscheid, Deutschland

Inzidenz kann für Diuretika und/oder Betablocker gezeigt werden. Eine mögliche präventive Wirkung haben die Wirkstoffgruppen ACE-Hemmer und ARB. Sie zeigen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen die geringste Inzidenz. Die Kalziumantagonisten nehmen eine neutrale Position ein.

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

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

Ethische, soziale und juristische Publikationen sind nicht identifiziert worden.

Diskussion

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

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

Schlussfolgerung

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

Schlüsselwörter: Hypertonie, Antihypertensiva, Diabetesentstehung, Typ-2 Diabetes mellitus, Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Angiotensin-II-Antagonisten, Kalziumantagonisten, HTA-Bericht, Health Technology Assessment, Hypertension, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Adrenerge Beta-Antagonisten

Kurzfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

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

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

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

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

Wissenschaftlicher Hintergrund

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

den westlichen Industriestaaten die Prävalenz der Fettleibigkeit (Adipositas), die ebenfalls mit einer Blutdruckerhöhung einhergeht.

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

Forschungsfragen

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

Methodik

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

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

als zehn Patienten und Publikationen, bei denen es sich um Meeting Abstracts, Editorial oder nicht systematische Übersichtsartikel handelt.

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

Ergebnisse

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

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

Es befassen sich acht Publikationen mit Diuretika und/oder Betablockern, sechs Publikationen mit ACE-Hemmern allein oder in Kombination mit Kalziumantagonisten, zehn Publikationen mit ARB und/oder ACE-Hemmern und deren Auswirkungen auf eine Diabetesentwicklung bzw. Prävention. Wietere fünf Publikationen untersuchen die Rolle der Kalziumantagonisten hinsichtlich einer Diabetesentstehung und fünf zeigen die Entstehung eines Diabetes mellitus unter verschiedenen Antihypertensiva sowie im Vergleich zu keiner Arzneimitteltherapie. Die Studien weisen einen signifikanten Unterschied in der Entwicklung des Typ-2-Diabetes mellitus unter antihypertensiver Behandlung auf: eine höhere Inzidenz kann für Diuretika und/oder Betablocker gezeigt werden. Eine mögliche präventive Wirkung haben die Wirkstoffgruppen ACE-Hemmer und ARB. Sie zeigen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen die geringste Inzidenz. Die Kalziumantagonisten nehmen eine neutrale Position ein. Die Inzidenz des behandlungsinduzierten Typ-2-Diabetes mellitus hängt von der Wirkstoffgruppe ab. Sie unterscheidet sich in den einzelnen Publikationen. Für die Wirkstoffgruppe der Kalziumantagonisten variiert die Inzidenz je nach Studie zwischen 0,9% und 2,0% pro Jahr, für ACE-Hemmer beträgt sie 1,0%, 1,1% und 1,7% pro Jahr. Die Inzidenz bei Thiaziddiuretika und Betablockern wird in einigen Studien gemeinsam angegeben. Sie reicht von

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

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

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

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

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

Diskussion

Die Beantwortung der ersten klinischen Forschungsfrage: *Welche Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie fördern die Entwicklung bzw. Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus?* ist durch einen hohen Evidenzlevel belegt. Dennoch zeigen die Studien eine Heterogenität im Bezug auf die Einschlusskriterien, primären Endpunkte und Studiendauer. Zudem ist keine der eingeschlossenen Studien in Deutschland durchgeführt worden, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse erschwert. Zumal ein Großteil der Studien in den USA durchgeführt wurde und die Ergebnisse nicht nach ethnischer Zugehörigkeit stratifiziert sind. Es ist nicht auszuschließen, dass ein durch

Antihypertensiva verursachter Diabetes nach Absetzen oder Wechsel des Arzneimittels umkehrbar ist. Hinweise hierzu zeigen die Ergebnisse der STAR-LET-Studie, in der Patienten mit Diabetesentwicklung bei Behandlung mit einer Kombination von ARB und Thiaziddiuretikum bei Wechsel der Therapie wieder normale Glukosewerte erreichen. Weitere Studien werden benötigt, um diese Frage abschließend beantworten zu können, da die Fallzahl und Studiendauer sehr gering sind.

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

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

Es ist nicht nur aus medizinischer und ökonomischer Sicht, die Frage zu stellen, ob es vertretbar ist, Patienten, die aufgrund anderer Faktoren als Hypertonie, ein Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus haben, mit diesen Wirkstoffgruppen zu behandeln. Die Behandlung der Hypertonie hat das Ziel kardiovaskuläre Ereignisse und den Tod durch solche zu vermeiden. Der therapeutische Nutzen der Behandlung der Hypertonie ist dabei gegen das Risiko einer Diabetesentwicklung abzuwägen. Der Diabetes an sich, ist allerdings auch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert und führt unbehandelt zum Tod des Patienten. Es ist fraglich, inwieweit es ethisch vertretbar ist eine Hypertoniebehandlung, die kardiovaskuläre Ereignisse und den Tod durch solche vermeiden soll, mit Wirkstoffgruppen zu therapieren, die ihrerseits Zustände hervorrufen, die dieses Risiko erhöhen. Ist es gerechtfertigt eine Hypertonie zu behandeln und eine Diabetesentwicklung in Kauf zu nehmen? Gemäß den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V.[®] (DHL) und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft sollen Diuretika und Betablocker u. a. nicht bei Patienten mit metabolischem Syndrom bzw. mit einzelnen Manifestationen des metabolischen Syndroms eingesetzt werden.

Unter juristischen Aspekten besteht die Möglichkeit das Nicht-Einhalten der Leitlinien als einen Behandlungsfehler zu bewerten. Von einem Behandlungsfehler kann nur gesprochen werden, wenn für den Patienten ein Schaden entsteht (die Entwicklung eines Diabetes mellitus) und der Patient beweisen kann, dass die Entstehung des Schadens auf den Behandlungsfehler zurückzuführen ist. Dies gestaltet sich schwierig, es sei denn der Behandlungsfehler liegt darin begründet, dass der Patient nicht über das erhöhte Risiko einen Diabetes mellitus unter Therapie mit Diuretika und/oder Betablockern zu entwickeln, aufgeklärt wurde.

Schlussfolgerung/Empfehlungen

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

Bei Patienten mit Zuständen, die mit einer Insulinresistenz assoziiert sind, wie das metabolische Syndrom, Hypertonie, beeinträchtigte Nüchternglukose, Fettleibigkeit und chronische Herzinsuffizienz sollte daher die Gabe von ACE-Hemmern oder ARB in Betracht gezogen werden. Es werden jedoch zusätzliche Studien benötigt, um die Rolle der ACE-Hemmer und ARB in der Prävention des Typ-2-Diabetes mellitus zu bestätigen sowie weitere randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die die Auswirkungen bzw. das Risiko eines arzneimittelinduzierten Diabetes mellitus im Hinblick auf Morbidität und Mortalität zu beurteilen.

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

Korrespondenzadresse:

Christine Grimm
Institut für Empirische Gesundheitsökonomie, Am
Ziegelfeld 28, 51399 Burscheid, Deutschland, Tel.:
+49(0)2174-715114
christine.grimm@ifeg.de

Bitte zitieren als

Grimm C, Köberlein J, Wiosna W, Kresimon J, Kiencke P, Rychlik R.
New-onset diabetes and antihypertensive treatment. *GMS Health
Technol Assess.* 2010;6:Doc03.
DOI: 10.3205/hta000081, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000816

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000081.shtml>

Veröffentlicht: 16.03.2010

**Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum
kostenlosen Download zur Verfügung unter:**

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta258_bericht_de.pdf

Copyright

©2010 Grimm et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.