

LEITLINIEN ZUR BEHANDLUNG DER ARTERIELLEN HYPERTONIE

DEUTSCHE HOCHDRUCKLIGA e.V. DHL® -
DEUTSCHE HYPERTONIE GESELLSCHAFT

Die Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie orientieren sich an den „Guidelines of the Management of Arterial Hypertension“ der European Society of Cardiology und der European Society of Hypertension.

ZIEL DER LEITLINIEN

Die vorliegenden Leitlinien wurden von der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutschen Hypertonie Gesellschaft auf dem Boden der aktuellen Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) verfasst. Das Ziel der Leitlinien ist es, all denen, die mit Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie befasst sind, bestmögliche und ausgewogene Informationen an die Hand zu geben. Es ist offensichtlich, dass die Erstellung von Leitlinien für ein Krankheitsbild einfacher ist als die Betreuung des individuellen Patienten, welcher medizinischer Beratung und Therapie bedarf. Die Leitlinien stellen deshalb Informationen und Anleitungen dar, welche den einzelnen Ärztinnen und Ärzten die Betreuung ihrer Patienten mit Hypertonie erleichtern sollen, ohne sie in ihren Entscheidungen zu behindern.

Die vorliegenden Leitlinien ersetzen die bisherigen Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL[®] - Deutschen Hypertonie Gesellschaft. Diese Leitlinien gründeten sich auf die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie der International Society of Hypertension (1,2). Die neuen Leitlinien sind auf der Grundlage der Europäischen Empfehlungen erarbeitet worden. Diese Empfehlungen wurden von vielen europäischen Ländern übernommen und stellen damit einen weitgehenden Konsens bezüglich der Diagnostik und Therapie europäischer Patienten dar (3).

Neue Erkenntnisse machen eine Anpassung der zuletzt im Jahre 2003 überarbeiteten Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL[®] - Deutschen Hypertonie Gesellschaft notwendig. Die Leitlinien sind auf der Basis unter Heranziehung der bestmöglichen Evidenz verfasst worden. Sie folgen der Auffassung, dass Leitlinien Ausbildungsfunktion haben und keine Verordnungen darstellen. In der Regel sind für die Empfehlungen große randomisierte und kontrollierte Studien sowie Metaanalysen herangezogen worden. Daneben fließen jedoch auch andere wissenschaftliche Quellen in die Empfehlungen ein. Es ist darauf verzichtet worden, rigide Klassifizierungen der Empfehlungen auf der Basis des jeweiligen Evidenzgrades zu geben. Dem Leser wird für eine kritische Auseinandersetzung mit dem Thema eine ausführliche Literaturliste zur Verfügung gestellt. Der Bezug auf große randomisierte Studien, Metaanalysen oder Beobachtungsstudien ist jeweils angegeben.

Die Verfasser der vorliegenden Leitlinien haben diese Arbeit auf der Grundlage ihrer klinischen und wissenschaftlichen Expertise durchgeführt. Alle sind in unterschiedlicher Art und Weise in Forschungsarbeiten und klinische Studien zusammen mit der pharmazeutischen Industrie und anderen Organisationen involviert. Die Verfasser sind der Meinung, dass diese Aktivitäten ihr kritisches wissenschaftliches und ärztliches Urteil bei der Erstellung der Leitlinien nicht beeinflusst haben. Zusätzlich haben die Verantwortlichen der Deutschen Hochdruckliga ihre Beziehungen mit der pharmazeutischen Industrie und anderen Institutionen offen gelegt (siehe www.hochdruckliga.de).

DEFINITION UND KLASSIFIKATION DER HYPERTONIE. SYSTOLISCHER UND DIASTOLISCHER BLUTDRUCK SOWIE PULSDRUCK ALS PRÄDIKTOREN KARDIOVASKULÄRER MORBIDITÄT

In der Vergangenheit ist besonders die Rolle des diastolischen Blutdrucks als Prädiktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen und koronare Herzkrankheit betont worden. Diese Annahme schlug sich im Design der großen randomisierten kontrollierten Hypertoniestudien der 70er- und 80er Jahre nieder. Diese Studien haben in der Regel die Höhe des diastolischen Blutdruckes als Einschlusskriterium gewählt (4). Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie waren in diesen Studien nicht eingeschlossen. Die Auswertung von Beobachtungsdaten aus den 70er- und 80er Jahren (5) sowie der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts (6) konnte jedoch aufzeigen, dass beide (systolischer und diastolischer Blutdruck) eine enge kontinuierliche Beziehung mit dem Risiko für Schlaganfall und koronare Herzkrankheit aufweisen.

Die Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und dem relativen Risiko eines Schlaganfalles ist steiler als die Beziehung zum relativen Risiko einer koronaren Herzkrankheit. Dies spiegelt eine engere ätiologische Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und Schlaganfall wider. Trotzdem ist die Sterblichkeit durch die koronare Herzkrankheit die quantitativ dominierende Folge der Hypertonie. In der zunehmend älteren Bevölkerung nimmt jedoch die relative Inzidenz des Schlaganfalls zu (7).

Die Beziehung zwischen dem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes und dem kardiovaskulären Risiko wird durch die Tatsache kompliziert, dass der systolische Blutdruck mit zunehmendem Lebensalter ansteigt, während der diastolische Blutdruck bei Männern etwa zum 60. Lebensjahr und bei Frauen etwa zum 70. Lebensjahr sein Maximum erreicht und danach wieder abfällt (8). Dieses Phänomen kommt durch Veränderungen der Blutgefäße zustande (9).

Diese Beobachtung erklärt vermutlich - zumindest in der älteren Bevölkerung - den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Blutdruckamplitude (Pulsdruck = systolischer Blutdruck minus diastolischer Blutdruck) und einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko. In einigen Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass der Pulsdruck ein besserer Prädiktor des kardiovaskulären Risikos darstellt als systolischer oder diastolischer Blutdruck allein, und dass er Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und besonders hohem kardiovaskulären Risiko identifizieren kann. (10-13). Diese Studien zeigten, dass bei gleichem systolischem Blutdruck der diastolische Blutdruck invers mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Andererseits konnte in der größten Metaanalyse, die fast eine Million Patienten aus 61 Studien umfasst (davon 70% aus Europa), gezeigt werden, dass beide, systolischer und diastolischer Blutdruck, unabhängige Prädiktoren für Schlaganfall und koronare Mortalität sind (6). Es zeigte sich jedoch auch in dieser Metaanalyse, dass die Bedeutung des Pulsdruckes für das kardiovaskuläre Risiko nach dem 55. Lebensjahr zunimmt. Daten aus randomisierten kontrollierten Studien machen eine Behandlung sowohl der isolierten systolischen (14,15) als auch der diastolischen Hypertonie (4) erforderlich. Dies bedeutet, dass für die Klassifikation der Hypertonie und die Erfassung des kardiovaskulären Risikos die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte verwendet werden sollten.

KLASSIFIZIERUNG DER HYPERTONIE

Der enge lineare Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem kardiovaskulären Risiko macht jede numerische Definition und Klassifikation der Hypertonie willkürlich. Jede Definition der Hypertonie sollte sowohl das individuelle kardiovaskuläre Risiko des Patienten als auch die möglichen therapeutischen Optionen berücksichtigen. Dies wurde schon vor mehr als 30 Jahren in der Definition von Rose benannt (16): Die Hypertonie sollte als die Blutdruck-Höhe definiert werden, ab welchem Diagnostik und Behandlung für den Patienten von Vorteil sind.

Die logische Konsequenz daraus wäre, eine Klassifikation des Blutdruckes zu verwenden, welche ohne die Bezeichnung "Hypertonie" auskommen würde. Eine solche Klassifizierung wäre jedoch in der Praxis verwirrend, würde die Untersuchungen zur Pathophysiologie des erhöhten Blutdruckes behindern und die Bedeutung einer Blutdrucksenkung auf vorgegebene Zielwerte erschweren. Wir behalten deshalb in unseren Leitlinien die Empfehlung der WHO/ISH von 1999 bei, welche die Schwellenwerte für die Hypertonie als flexible Richtwerte betrachtet, die je nach dem Ausmaß des gesamten kardiovaskulären Risikos des Patienten adaptiert werden sollten (2). Dementsprechend ist ein hoch normaler Blutdruck (Tabelle 1) bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko bereits als Hypertonie zu bewerten, während er bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil als akzeptabler Blutdruck bewertet wird. Aufgrund dieser Überlegungen ist die sog. "Grenzwerthypertonie", welche in früheren Leitlinien definiert war, in den neuen Leitlinien nicht mehr aufgenommen worden.

Tabelle 1 : Definitionen und Klassifikation der Blutdruckstufen (mm Hg)

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

KARDIOVASKULÄRES GESAMTRISIKO

Historisch sind die Schwellenwerte für eine therapeutische Intervention für die verschiedenen Risikofaktoren wie Blutdruck, Cholesterin oder Blutzucker mehr oder weniger willkürlich auf der Basis von Studien zu den individuellen Risikofaktoren ermittelt worden. Risikofaktoren kommen jedoch häufig gemeinsam vor und für jeden einzelnen Risikofaktor gilt, dass mit dem Ausmaß der Abweichung von der Norm das

Risiko zunimmt (17,18,19). Diese Überlegungen haben dazu geführt, dass die Behandlungsnotwendigkeit für erhöhte Serumcholesterinwerte und erhöhten Blutdruck auf der Basis der Bestimmung des koronaren oder kardiovaskulären Risikos (koronare Herzkrankheit plus Schlaganfall) über einen definierten, in der Regel 5 – 10 Jahre langen Zeitraum erfolgen sollte (20).

Um das kurzfristige kardiovaskuläre Risiko abzuschätzen, sind komplexe Methoden entwickelt worden. Die meisten Abschätzungen des kardiovaskulären Risikos basieren auf den Daten aus der Framingham-Studie (21). Obwohl die Schlussfolgerungen aus den Daten dieser Studie im Allgemeinen auf die europäische Bevölkerung angewendet werden können (22), sind für andere Populationen „Rekalibrierungen“ notwendig (23). Abschätzungen des kardiovaskulären Risikos für die europäische Bevölkerung insbesondere unter Beachtung des Blutdruckes werden jedoch zunehmend verfügbar (24-28). Die im Rahmen des SCORE-Projektes vorgelegten Tabellen ermöglichen die Einschätzung des kardiovaskulären Todes für den Zeitraum der folgenden 10 Jahre. Dabei werden Länder mit höherem Risiko in Nordeuropa separat von Ländern mit niedrigerem Risiko in Südeuropa analysiert und bewertet (29). Ein offensichtlicher Nachteil dieser Berechnung des kardiovaskulären Risikos ist der kurze Zeitraum, für den diese Berechnungen durchgeführt werden. Jüngere Patienten (insbesondere Frauen) erreichen in der Regel trotz mehrerer Risikofaktoren und resultierendem hohem Risiko im Vergleich zu ihren Altersgenossinnen während dieser Zeitspanne noch keine Behandlungsindikation, während ältere Patienten aufgrund des Alters (insbesondere Männer >70 Jahre) eine Therapieindikation erreichen, ohne dass ihr relatives Risiko verglichen mit Gleichaltrigen wesentlich erhöht ist. Daraus folgt, dass die therapeutischen Ressourcen sich schwerpunktmäßig auf die ältesten Patienten konzentrieren, deren potentielle Lebenserwartung trotz Intervention relativ gering ist. Dagegen werden junge Patienten mit einem in ihrer Altersgruppe relativ hohem kardiovaskulärem Risiko nicht behandelt, obwohl ohne Intervention ihre Lebenserwartung deutlich reduziert ist (30,31). Diese Schwierigkeit lässt sich umgehen, indem man die Behandlungsnotwendigkeit für alle Personen projiziert auf

das 60. Lebensjahr berechnet. Eine Alternative ist, dass Interventionen bei jungen Personen (<60 Jahre) vom relativen Risiko abhängig gemacht werden, während für ältere Patienten (>60 Jahre) das absolute Risiko verwendet wird (24).

Auf der Basis dieser Überlegungen schlagen wir eine Klassifikation vor, welche auf einer Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos beruht (Tabelle 2). Diese Klassifikation beruht auf den Leitlinien der WHO/ISH von 1999 (2), wurde jedoch erweitert, um das zusätzliche Risiko bei Patienten mit normalem und hoch normalem Blutdruck zu beschreiben. Die Bezeichnungen leicht erhöhtes, mässig erhöhtes, hohes oder sehr hohes Risiko werden verwendet, um eine ungefähres absolutes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung über die folgenden 10 Jahre von weniger als 15 %, 15 – 20 %, 20 – 30 % bzw. mehr als 30 % (nach den Kriterien der Framingham-Studie) (21) oder eines absoluten Risikos für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung von weniger als 4 %, 4-5 %, 5-8 % bzw. über 8 % (SCORE-Projekt) abzuschätzen (29). Diese Kategorien können auch als Indikatoren des relativen Risikos benutzt werden (31,32). In unserer Klassifikation haben wir die Unterscheidung zwischen hohem und sehr hohem Risiko beibehalten. Diese Unterscheidung ermöglicht insbesondere die Beschreibung von Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen, die in aller Regel sekundär-präventiver Maßnahmen bedürfen. Allerdings hat diese Unterscheidung nur geringe Auswirkungen auf die therapeutischen Entscheidungen.

Tabelle 2 : Kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Andere Risikofaktoren und Krankheitsgeschichte	Blutdruck (mm Hg)				
	Normal SBP 120-129 oder DBP 80-84	Hoch Normal SBP 130-139 oder DBP 85-89	Stufe 1 SBP 140-159 oder DBP 90-99	Stufe 2 SBP 160-179 oder DBP 100-109	Stufe 3 SBP \geq 180 oder DBP \geq 110
Keine anderen Risikofaktoren	Durchschnittliches Risiko	Durchschnittliches Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mässig erhöhtes Risiko	Hohes Risiko
1-2 Risikofaktoren	Leicht erhöhtes Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mässig erhöhtes Risiko	Mässig erhöhtes Risiko	Sehr hohes Risiko
3 oder mehr Risikofaktoren oder Endorganschaden oder Diabetes	Mässig erhöhtes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

SBP = systolischer Blutdruck; DBP = diastolischer Blutdruck

Die der Risikostratifikation zugrunde liegenden Risikofaktoren, Endorganschäden, Diabetes mellitus und Begleiterkrankungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Dabei sind im Vergleich zu einer ähnlichen Aufzählung in den WHO/ISH Leitlinien von 1999 mehrere wichtige Änderungen zu beachten.

1. Übergewicht ist als abdominelles Übergewicht definiert. Damit wird der abdominellen Fettleibigkeit als wichtigem Kriterium des metabolischen Syndroms Rechnung getragen (33).
2. Diabetes mellitus ist als selbstständiges Kriterium aufgenommen worden, um seine Bedeutung als Risikofaktor zu unterstreichen und der Tatsache Rechnung zu tragen, dass das kardiovaskuläre Gesamtrisiko auf mindestens das Doppelte ansteigt, wenn ein Diabetes präsent ist (29, 34, 35).
3. Die Mikroalbuminurie fällt unter die Kategorie Endorganschaden. Die Proteinurie hingegen wird als Zeichen einer bestehenden Nierenerkrankung (Begleiterkrankung) kategorisiert.
4. Eine leichte Erhöhung der Serum-Kreatininkonzentration (107 – 133 $\mu\text{mol/l}$, entsprechend 1,2 bis 1,5 mg/dl) wird als Zeichen der Endorganschädigung betrachtet. Ein weiterer Anstieg des Serum-Kreatinins (mehr als 133 $\mu\text{mol/l}$ = 1,5 mg/dl) wird als manifeste Nierenerkrankung (Begleiterkrankung) gewertet (35, 36).
5. Das C-reaktive Protein ist als Risikofaktor zusätzlich aufgenommen worden. Es wird damit der Tatsache Rechnung getragen, dass in mehreren Studien gezeigt wurde, dass das C-reaktive Protein kardiovaskuläre Ereignisse mindestens so präzise vorhersagt wie das LDL-Cholesterin (37). Darüber hinaus zeigt es eine enge Assoziation mit dem metabolischen Syndrom (38).
6. Eine generalisierte oder lokale Engstellung der retinalen Arterien ist als Zeichen des Endorganschadens verlassen worden. Diese Veränderung wird zu häufig bei Personen über 50 Jahren beobachtet (39). Blutungen in der Retina, Exsudate und Papillenödem sind als Begleiterkrankung eingestuft worden.

Es ist offensichtlich, dass die Verwendung von Kategorien und Tabellen ungenauer ist als die Benutzung von Gleichungen und kontinuierlichen Variablen (40). Dabei sollte allerdings beachtet werden, dass die Ermittlung des kardiovaskulären Risikos große Limitierungen aufweist (32). So ist die korrekte Erfassung von Endorganschäden davon abhängig, wie detailliert auf diese Schäden hin untersucht wird (41).

Tabelle 3 : Faktoren, die die Prognose beeinflussen

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankung	Endorganschaden	Diabetes mellitus	Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung
<ul style="list-style-type: none"> • Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks • Männer > 55 Jahre • Frauen > 65 Jahre • Rauchen • Dyslipidämie (Gesamtcholesterin > 6,5 mmol/l, >250 mg/dl, oder LDL-Cholesterin >4,0 mmol/l, >155 mg/dl, oder HDL-Cholesterin M <1,0, W <1,2 mmol/l, M <40, W < 48 mg/dl) • Familienanamnese der frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen (im Alter von < 55 Jahre M, < 65 Jahre W) • Bauchfettleibigkeit (Bauchumfang M ≥ 102 cm, W ≥ 88 cm) • C-reaktives Protein ≥ 1 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Linksseitige ventrikuläre Hypertrophie (Elektrokardiogramm: Sokolow-Lyons >38 mm; Cornell >2440 mm x ms; Echo-Kardiogramm: LVMI M ≥ 125, W ≥ 110 g/m²) • Hinweis durch Ultraschalluntersuchung auf Arterienwandverdickung (Carotis-IMT ≥ 0,9mm) oder atherosklerotische Plaques • Serum-Kreatinin leicht erhöht (M 115-133, W 107-124 μmol/l; M 1.3-1.5, W 1.2-1.4 mg/dl) • Mikroalbuminurie (30-300 mg/24h; Albumin-Kreatinin-Quotient M ≥ 22, W ≥ 31 mg/g; M ≥ 2.5, W >_3.5 mg/mmol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern-Blutzucker >7.0 mmol/l (126 mg/dl) • Postprandiale Blutzuckerwerte > 11.0 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrovaskuläre Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Ischämischer Schlaganfall - Zerebrale Blutung - Transiente ischämische Attacke • Herzerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt - Angina Pectoris - Koronarer Bypass,PTCA - Herzinsuffizienz • Nierenerkrankung: <ul style="list-style-type: none"> - Diabetische Nephropathie - Chronische Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin M > 133, W > 124 μmol/l; M > 1.5, W > 1.4 mg/dl) - Proteinurie (> 300mg/24h) • Periphere Gefäßerkrankungen • Fortgeschrittene Retinopathie: Hämorrhagie oder Exudate, Papillenödem

M = Männer, W = Frauen; LDL = Low Density Lipoprotein; HDL = High Density Lipoprotein; LVMI = linksventrikulärer Massenindex; IMT = Intima Media Dicke.

THERAPIE DER HYPERTONIE

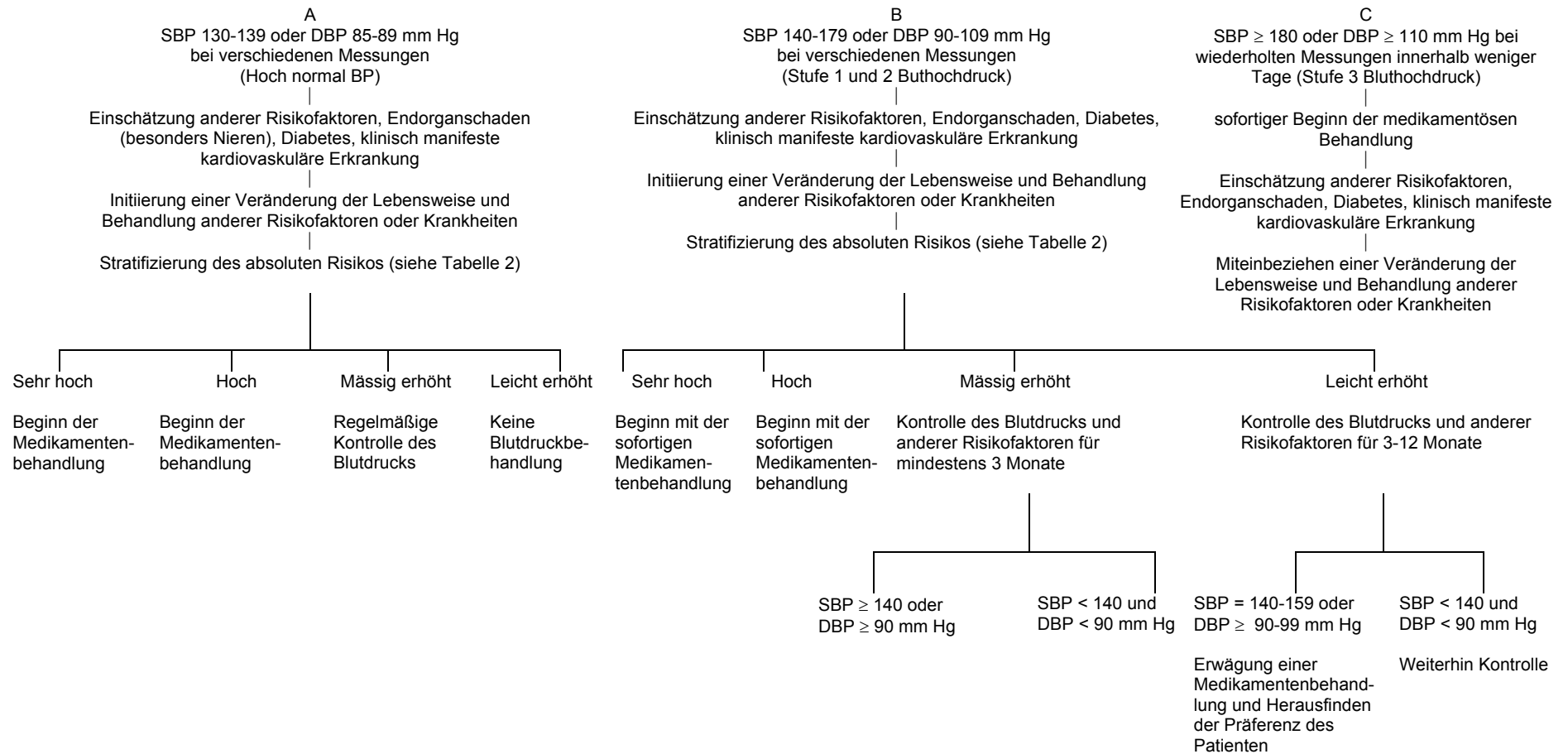
BEGINN DER ANTIHYPERTENSIVEN BEHANDLUNG

Die Leitlinien für den Beginn einer antihypertensiven Behandlung basieren vorwiegend auf zwei Kriterien:

1. Der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks (Tabelle 1)
2. Dem kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten (Tabelle 2)

Die Hauptindikation für die Einleitung der Therapie ist das kardiovaskuläre Risiko des Patienten. Der Grad der Blutdruckerhöhung ist jedoch ebenso bedeutsam. In Abbildung 1 sind die Empfehlungen für die verschiedenen Blutdruckklassen dargestellt. Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen erscheint der Beginn einer medikamentösen Intervention auch bei hoch normalem Blutdruck, das heisst systolischen Blutdruckwerten von 130-139 mm Hg oder diastolischen Werten von 85-89 mm Hg (Tabelle 1), gerechtfertigt, wenn ein hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko besteht.

Abb. 1



Einleitung der blutdrucksenkenden Behandlung basierend auf den anfänglichen Blutdruckstufen (A,B,C) und der absoluten Risikoeinschätzung. BP = Blutdruck; SBP = systolischer Blutdruck; DBP = diastolischer Blutdruck

Die Begründung für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit einem hoch normalen Blutdruck stammt aus den folgenden Studien:

1. Die PROGRESS-Studie hat gezeigt, dass Patienten nach Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke und Blutdruckwerten unter 140/90 mm Hg ein sehr hohes Risiko für ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis aufweisen. Wird der Blutdruck in dieser Patientengruppe gesenkt, kann das relative Risiko der Patienten um 24 % reduziert werden (42).
2. Ähnliche Beobachtungen sind in der HOPE-Studie bei normotensiven Patienten und hohem kardiovaskulären Risiko gemacht worden (43).
3. Die ABCD-Studie hat bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und Blutdruckwerten unter 140/90 mm Hg gezeigt, dass eine aggressive Senkung des Blutdruckes zu einer Abnahme der Schlaganfallhäufigkeit und zu einem Rückgang der Progression der Proteinurie führt (44).
4. In der FRAMINGHAM-HEART-Studie ist gezeigt worden, dass Männer mit hoch normalem Blutdruck innerhalb von 10 Jahren eine Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen von 10 % aufweisen (45).

Die Evidenz für den Nutzen einer medikamentösen Senkung des Blutdruckes bei Patienten mit hoch normalem Blutdruck ist bislang nur für Patienten mit Schlaganfall (42), koronarer Herzkrankheit (43) und Diabetes (44) gegeben. Eine medikamentöse Behandlung kann daher nur für Patienten mit hoch normalem Blutdruck und einem hohen kardiovaskulären Gesamtrisiko empfohlen werden. Bei allen Patienten mit leicht oder mässig erhöhtem kardiovaskulären Risiko wird eine genaue Beobachtung des Blutdruckes empfohlen. Diese Patienten profitieren am ehesten von Veränderungen des Lebensstils und von der Korrektur anderer Risikofaktoren, wie z. B. Einstellen des Rauchens.

Bei Patienten mit einem Bluthochdruck Grad 1 und 2 werden die Empfehlungen früherer Leitlinien bestätigt (2). Wiederholte Messungen der Blutdruckwerte, Empfehlungen zu Änderungen des Lebensstils und einer Stratifikation nach absolutem kardiovaskulärem Risiko sollten erfolgen. Eine medikamentöse antihypertensive Behandlung sollte bei den Patienten begonnen werden, deren kardiovaskuläres Risiko als hoch oder sehr hoch eingestuft wird. Patienten mit leicht oder mässig erhöhtem Risiko sollten über eine längere Zeit, wenigstens drei Monate, beobachtet werden und eine nicht medikamentöse Therapie erhalten. Wenn nach dieser Beobachtungszeit systolische Blutdruckwerte von 140 mm Hg oder höher oder diastolische Blutdruckwerte von 90 mm Hg und höher persistieren, sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie bei Patienten mit mässig erhöhtem Risiko begonnen und bei Patienten mit leicht erhöhtem Risiko in Betracht gezogen werden. Bei der letzteren Gruppe von Patienten sollte die Einleitung der medikamentösen Therapie von den Präferenzen des Patienten und auch von ökonomischen Erwägungen abhängig gemacht werden. Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass trotz Blutdrucksenkung das kardiovaskuläre Risiko insbesondere bei Patienten mit hohem und sehr hohem Ausgangsrisiko erhöht bleiben kann (46, 47).

In Abbildung 1 sind auch Empfehlungen für Patienten mit schwerer Hypertonie (Grad 3) enthalten. Bei diesen Patienten sollte die Diagnose der schweren Hypertonie innerhalb weniger Tage bestätigt und dann rasch eine medikamentöse Behandlung eingeleitet werden. Es ist bei stark erhöhtem Blutdruck nicht notwendig, das gesamte kardiovaskuläre Risiko vor dem Beginn der Therapie abzuschätzen. Die komplette Diagnostik mit Erfassung der anderen Risikofaktoren und Analyse der Endorganschäden bzw. manifesten kardiovaskulären Erkrankungen kann auch nach dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Jedoch sollten bei diesen Patienten Lebensstilveränderungen versucht und zusammen mit der medikamentösen Therapie begonnen werden.

ZIELE DER BEHANDLUNG

Das primäre Ziel der Behandlung von hypertensiven Patienten ist die maximale, langfristige Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Dieses Ziel erfordert, dass neben der Behandlung des erhöhten Blutdruckes alle anderen therapeutisch beeinflussbaren Risikofaktoren identifiziert werden und die entsprechende Behandlung eingeleitet wird.

Die HOT-Studie (48) ist die einzige Interventionsstudie, die den optimalen diastolischen Zielblutdruck bei der medikamentösen Therapie von überwiegend nicht diabetischen Patienten mit essentieller Hypertonie untersuchte. Bei insgesamt 18790 Patienten wurden randomisiert diastolische Zielblutdruckwerte von ≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg oder aber ≤ 80 mm Hg angestrebt. Bei der HOT-Studie ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit dem höchsten und dem niedrigsten Zielblutdruck in der Gesamtletalität, der kardiovaskulären Letalität, den kardiovaskulären Komplikationen und der Zahl der Schlaganfälle. Lediglich die Zahl der Myokardinfarkte war bei den Patienten mit dem niedrigsten Zielblutdruck geringer als bei den Patienten mit dem höchsten Zielblutdruck. Der Unterschied war aber nur marginal statistisch signifikant ($p=0.05$). Bei der Interpretation der HOT-Studie sollte man berücksichtigen, dass die während der Therapie tatsächlich erreichten diastolischen Blutdruckwerte in der niedrigsten Zielblutdruckgruppe mit im Mittel 81 mm Hg nur geringfügig niedriger lagen als in der höchsten Zielblutdruckgruppe, wo sie 85 mm Hg betragen. In diesem Zusammenhang erscheint es bemerkenswert, dass in der PROGRESS-Studie (42) bei Patienten nach Schlaganfall oder TIA eine Senkung des diastolischen Blutdrucks von 83 auf 79 mm Hg die kardiovaskuläre Letalität und Morbidität verminderte.

In den meisten kontrollierten Untersuchungen ist keine Senkung des systolischen Blutdruckes auf mittlere Werte unter 140 mm Hg erzielt worden (49). In der PROGRESS-Studie (42) zeigte sich eine günstige Wirkung bei der Senkung des systolischen Blutdruckes von 141 auf 132 mm Hg ebenso wie in der HOPE-Studie (43) bei der Senkung des systolischen Blutdruckes von 142 auf 140 mm Hg. Bei der

Erörterung der systolischen Zielblutdruckwerte sollte auch die ALLHAT-Studie erwähnt werden, bei der diskutiert werden kann, ob die günstige Wirkung von Chlortalidon vs. Doxazosin (50) oder von Chlortalidon vs. Lisinopril (51) auf die Schlaganfallhäufigkeit durch unterschiedliche systolische Blutdruckwerte erklärt werden kann.

Eine Metaanalyse (52) von Interventionsstudien bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus Typ 2 hat gezeigt, dass mit einer intensiveren Blutdrucksenkung eine stärkere Reduktion der kardiovaskulären Morbidität erzielt wird. Dabei wurden Blutdruckwerte von 144/82 mm Hg (UKPDS) (53), 144/81 mm Hg (HOT) (48,54) und 140/77 mm Hg (MICRO HOPE) (55) erreicht. Diese Studien zeigen, dass bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus Typ 2 durch Antihypertensiva eine Senkung des diastolischen Blutdrucks auf Werte zwischen 77 und 82 mm Hg möglich ist, und dass dies die Prognose verbessert. In nur wenigen Studien wurde der mittlere systolische Blutdruck auf Werte unter 140 mm Hg gesenkt. In zwei ABCD-Studien konnten Werte von 132/78 mm Hg (ABCD-HT, 56) bzw. 128/75 mm Hg (ABCD-NT, 44) erreicht werden. Allerdings war in beiden Studien die positive Wirkung der intensiven Blutdrucksenkung auf die kardiovaskuläre Morbidität nicht beeindruckend. Es kam nur in der ABCD-HT-Studie (56) zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität und in der ABCD-NT-Studie (44) zu einer signifikanten Senkung der Schlaganfallrate. Innerhalb des UKPDS-Programms (57) konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass die Inzidenz von makro- und mikrovaskulären Komplikationen bei systolischen Blutdruckwerten über 120 mm Hg kontinuierlich zunimmt.

Die Datenlage bezüglich der Zielblutdruckwerte für Patienten mit nicht-diabetischer Nierenerkrankung ist spärlich. Bei einer Post hoc-Subgruppenanalyse der Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz (Serumkreatininspiegel > 1.5 und ≤ 3.0 , Mittelwert 1.97 mg/dl) in der HOT-Studie unterschieden sich die drei Zielblutdruckgruppen nicht signifikant in der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse

(36). In der MDRD-Studie wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Serumkreatinin 1.2-7.0 mg/dl bei Männern und 1.4-7.0 mg/dl bei Frauen) der Einfluss unterschiedlicher Zielblutdruckwerte auf das Glomerulumfiltrat untersucht. Bei Patienten mit einer Proteinurie > 1 g/Tag sank während einer Beobachtungsdauer von im Mittel 2.2 Jahren in der Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck (arterieller Mitteldruck \leq 92 mm Hg bei \leq 60-jährigen und \leq 98 mm Hg bei > 60-jährigen Patienten) das Glomerulumfiltrat weniger ab als in der Gruppe mit hohem Zielblutdruck (arterieller Mitteldruck \leq 107 mm Hg bei \leq 60-jährigen und \leq 113 mm Hg bei > 60-jährigen Patienten) (58). Allerdings ist dies eine Post hoc-Analyse von Subgruppen. Außerdem erhielten in der Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck deutlich mehr Patienten ACE-Inhibitoren als in der Gruppe mit hohem Zielblutdruck. Nach Abschluss der MDRD-Studie wurden bei den Patienten alle Fälle von terminaler Niereninsuffizienz und alle Todesfälle erfasst (59). Dabei wurden in der Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck weniger Fälle mit terminaler Niereninsuffizienz sowie mit dem kombinierten Endpunkt (Summe von terminaler Niereninsuffizienz und Gesamtletalität) als in der Gruppe mit dem hohen Zielblutdruck beobachtet. Es liegen jedoch keine Daten über die in der Nachbeobachtungszeit verabreichten Antihypertensiva und über die erzielten Blutdruckwerte vor.

Die Evidenz aus der Zusammenfassung der publizierten Studien ist, dass der Blutdruck intensiv behandelt und auf Werte unter 140/90 mm Hg gesenkt werden soll. Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte der Zielblutdruck < 130/80 mm Hg betragen. Auf Grund der Daten aus der MDRD-Studie (58,59) und einer Metaanalyse (60) wird für Hypertoniker mit Niereninsuffizienz ein Zielblutdruck von < 130/80, bei gleichzeitigem Vorliegen einer Proteinurie > 1 g/Tag von < 125/75 mm Hg als erforderlich angesehen. Die Zielblutdruckwerte sind Empfehlungen, welche in jedem Falle individuell angepasst und bestimmt werden müssen. Ganz allgemein gilt, dass niedrigere Blutdruckwerte angestrebt werden sollen, falls die Patienten diese tolerieren. Bei der ärztlichen Entscheidung über die anzustrebenden Blutdruckwerte

muss über die Leitlinien hinaus die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden.

Es ist noch einmal darauf hinzuweisen, dass den oben diskutierten Zielblutdruckwerten Praxismessungen zugrunde liegen. Wenn Selbstmessungen zu Hause oder 24-Stunden-Blutdruckmessungen den Therapieentscheidungen zugrunde gelegt werden, sind die Werte im Mittel um 5 – 15 mm Hg für den systolischen und um 5 – 10 mm Hg für den diastolischen Blutdruck niedriger.

ÄNDERUNGEN DES LEBENSSTILS

Der Veränderung des Lebensstils kommt als Grundlage der antihypertensiven Therapie eine wichtige Rolle zu. Dieses betrifft nicht nur Patienten vor dem Beginn der medikamentösen Therapie, sondern auch Patienten, die bereits antihypertensive Medikamente erhalten. Das Ziel der Lebensstilveränderungen ist es, den Blutdruck zu senken und andere Risikofaktoren günstig zu beeinflussen. Veränderungen des Lebensstils, welche den Blutdruck senken und das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen, sind:

1. Beendigung des Rauchens
2. Gewichtsreduktion
3. Verminderung des Alkoholkonsums
4. Körperliche Bewegung und Sport
5. Reduktion des Kochsalzkonsums
6. Eine Ernährung mit Obst und Gemüse und wenig tierischen und gesättigten Fetten

Eine gesunde Ernährung sollte immer Teil der Therapie sein. Einschränkend muss gesagt werden, dass bislang keine prospektiven Studien zur Wirkung von Lebensstiländerungen auf die kardiovaskulären Komplikationen in der

Primärprävention durchgeführt wurden. Veränderungen des Lebensstils können deshalb eine frühzeitige medikamentöse Therapie insbesondere bei Patienten mit höherem Risiko nicht ersetzen.

RAUCHEN

Eine Beendigung des Rauchens ist vermutlich die wichtigste Einzelmaßnahme bei der Veränderung der Lebensgewohnheiten, um kardiovaskuläre und auch nicht kardiovaskuläre Erkrankungen zu verhindern (61). Patienten, welche vor dem mittleren Lebensalter mit dem Rauchen aufhören, haben in der Regel eine Lebenserwartung, die sich nicht von der von lebenslangen Nichtrauchern unterscheidet. Der Effekt des Rauchens auf den Blutdruck selbst ist klein, und die Beendigung des Rauchens senkt den Blutdruck nicht (62, 63). Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Rauchern trotzdem dramatisch erhöht (61). Es sollten deshalb alle hypertensiven Patienten, die rauchen, angehalten werden, diese Angewohnheit aufzugeben. Zusätzlich ist in verschiedenen Studien gezeigt worden, dass Rauchen die positive kardiovaskuläre Wirkung einiger Antihypertensiva wie Beta-Blocker einschränkt (64, 65) und die Wirkung einer intensiven Blutdruck-Therapie beeinträchtigt (54). Die Patienten sollten im Gespräch über die Möglichkeiten des Nikotinersatzes (66, 67) oder einer Therapie mit Bupropion unterrichtet werden (67, 68).

SENKUNG DES ALKOHOLKONSUMS

Zwischen dem Alkoholkonsum, der Höhe des Blutdruckes und der Prävalenz der Hypertonie in der Gesamtbevölkerung besteht eine lineare Beziehung (69). Ein starker Alkoholkonsum ist verknüpft mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall (70). Dies trifft vor allem für exzessives Trinken zu. Alkohol vermindert die Wirkung einer antihypertensiven medikamentösen Therapie. Allerdings ist dieser Effekt

innerhalb von ein bis zwei Wochen weitgehend reversibel (71). Patienten, welche an einen hohen Alkoholkonsum gewöhnt sind (fünf oder mehr hochprozentige Getränke am Tag), reagieren auf einen akuten Alkoholentzug mit einem Blutdruckanstieg. Dies sollte bei der Diagnostik dieser Patienten berücksichtigt werden (z. B. hypertensive Blutdruckwerte am Wochenbeginn nach Alkoholexzessen am Wochenende). Männer sollten maximal 20 – 30 Gramm Alkohol am Tag zu sich nehmen. Bei Frauen sollte die tägliche Alkoholmenge 10 – 20 Gramm nicht überschreiten.

GEWICHTSREDUKTION UND SPORT

Vermehrtes Körperfett geht mit erhöhtem Blutdruck und Hypertonie einher (72). Gewichtsreduktion senkt den Blutdruck des übergewichtigen Patienten und beeinflusst andere Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Diabetes, Hyperlipidämie und linksventrikuläre Hypertrophie. Der blutdrucksenkende Effekt einer Gewichtsreduktion wird durch zusätzliche körperliche Aktivität sowie durch eine Senkung des Alkoholkonsums verstärkt (73, 74). Auch eine Reduktion des Kochsalzverbrauches unterstützt die blutdrucksenkende Wirkung der Gewichtsreduktion (75). Die körperliche Fitness ist ein sensitiver Prädiktor der kardiovaskulären Letalität, und dies unabhängig von Blutdruck und anderen Risikofaktoren (76). Deshalb sollten alle Patienten mit hohem Blutdruck zu regelmäßiger körperlicher Aktivität ermutigt werden. Dazu zählen Wandern, Laufen und Schwimmen. Diese Aktivitäten sollten 3 – 4 x pro Woche über 30 bis 45 min durchgeführt werden. (77). Es ist gezeigt worden, dass auch eine geringe Zunahme der körperlichen Bewegung den systolischen Blutdruck um 4 – 8 mm senken kann (78, 79). Einschränkend muss den Patienten erklärt werden, dass isometrische Kraftanstrengungen wie Gewichtheben einen blutdrucksteigernden Effekt haben können und vermieden werden sollten. Bei schwerem oder schlecht kontrolliertem

Hochdruck sollte eine schwere körperliche Belastung bis zum Erreichen einer verbesserten Blutdruckeinstellung vermieden werden.

REDUKTION DES SALZKONSUMS UND DIÄTETISCHE MAßNAHMEN

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Kochsalzzufuhr zu Blutdruckerhöhung und gesteigerter Prävalenz der Hypertonie beiträgt (80). Diese negative Wirkung einer kochsalzreichen Ernährung wird durch eine niedrige Kaliumzufuhr begünstigt. Randomisierte kontrollierte Studien an hypertensiven Patienten zeigten, dass eine Reduktion des Kochsalzes in der Ernährung um 80 – 100 mmol pro Tag bei einer Ausgangszufuhr von 180 mmol pro Tag den Blutdruck um ungefähr 4 bis 6 mm Hg senken kann (81). Andere diätetische Maßnahmen verstärken diesen blutdrucksenkenden Effekt (82). Auch die blutdrucksenkende Wirkung einer medikamentösen Therapie wird durch die diätetische Umstellung verstärkt. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Speisen nicht zusätzlich zu salzen, stark gesalzene Nahrungsmittel zu meiden und frische Nahrungsmittel zur Zubereitung des Essens zu verwenden. Eine professionelle Diätberatung sollte zum therapeutischen Konzept hypertensiver Patienten gehören. Patienten mit Hypertonie sollten zusätzlich angehalten werden, mehr Obst und Gemüse zu verzehren (83). Auch der Verzehr von Fisch bei gleichzeitiger Reduktion gesättigter Fette und Cholesterin in der Nahrung senkt den Blutdruck (84). In der DASH-Studie ist gezeigt worden, dass diese diätetischen Maßnahmen den Blutdruck senken und auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig beeinflussen (85).

MEDIKAMENTÖSE ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE

EINLEITUNG

Die Empfehlungen zur medikamentösen antihypertensiven Therapie stützen sich auf die vorhandene Evidenz aus großen randomisierten Studien zur kardiovaskulären Morbidität und Letalität. Diese großen Studien weisen den höchsten Evidenzgrad auf. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass randomisierte Therapiestudien mit den Endpunkten kardiovaskuläres Ereignis oder Tod in ihrer Aussagefähigkeit für alle hypertensiven Patienten eingeschränkt sind. Zu diesen Einschränkungen zählen die Auswahlkriterien in diesen Studien. Häufig werden für die Studien Hochrisikopatienten ausgewählt, um die statistische Aussagefähigkeit der Studie zu verstärken. Die große Mehrheit der Patienten mit unkompliziertem Bluthochdruck und einem mäßigen kardiovaskulären Risiko ist in diesen Studien selten repräsentiert. Außerdem unterscheiden sich die therapeutischen Programme, welche in den randomisierten Studien durchgeführt werden, oft wesentlich von den Bedingungen der Therapie in der Praxis. Durch enge Überwachung der Patienten wird eine Compliance erzielt, die weit über die hinausgeht, welche in der Praxis erreicht wird. Die wichtigste Einschränkung der randomisierten Therapiestudien ist ihre relativ kurze Dauer. In der Regel werden diese Studien über vier bis fünf Jahre durchgeführt. Die zusätzliche Lebenserwartung und damit die Dauer der antihypertensiven Therapie beträgt bei Patienten im mittleren Lebensalter ungefähr 20 bis 30 Jahre (30, 86). Die langfristige Wirkung von Medikamenten und mögliche langfristige Unterschiede zwischen verschiedenen Klassen von antihypertensiven Medikamenten kann auch durch den Vergleich sogenannter „intermediärer“ Endpunkte analysiert werden. Dazu zählen sog. "subklinische" Endorganschäden. Es ist offensichtlich, dass Studien mit intermediären Endpunkten nicht den gleichen Evidenzgrad wie Studien mit kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Letalität) aufweisen. In einigen Studien sind solche

sog. "weicheren Endpunkte" wie Herzinsuffizienz, Hospitalisierung, Angina pectoris etc. sinnvoll zum Vergleich der Wirkung verschiedener Medikamente verwendet worden. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen der Verbesserung eines Endorganschadens und der Reduktion der kardiovaskulären Letalität bislang weitgehend unbewiesen. Eine große Anzahl von Untersuchungen weist jedoch darauf hin, dass eine Verbesserung von Endorganschäden von prädiktiver Bedeutung für spätere kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Letalität ist. In den vorliegenden Leitlinien ist deshalb die Evidenz von großen randomisierten Studien zu intermediären Endpunkten mit eingeflossen. Auch langfristige metabolische Wirkungen der antihypertensiven Therapien sind mit berücksichtigt worden. Veränderungen der metabolischen Parameter durch die antihypertensive Therapie wie LDL- oder HDL-Cholesterin, Glukosetoleranz, Induktion oder Verschlechterung eines metabolischen Syndroms oder eines Diabetes mellitus führen während der Zeitdauer einer Studie in der Regel nicht zu einem kardiovaskulären Ereignis. Im Verlauf des Lebens eines Patienten sind jedoch diese Veränderungen von großer Bedeutung und müssen bei der Beurteilung und Empfehlung von medikamentösen Strategien mit herangezogen werden.

Placebo-kontrollierte Studien zu Letalität und Morbidität

Die meisten Studien, welche die Wirkung einer medikamentösen Therapie mit einer Placebo-Behandlung verglichen haben, sind in Metaanalysen (4, 87, 88) zusammengefasst worden. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Studien zur systolisch-diastolischen Hypertonie (4, 87) und der Studien bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (88) zusammengefasst. Die antihypertensive Behandlung führt zu einer signifikanten Abnahme der kardiovaskulären und der Gesamtletalität bei beiden Formen der Hypertonie. Bei der Analyse der Todesursachen konnten Collins und Mitarbeiter (4) zeigen, dass die antihypertensive Therapie eine relative Abnahme der tödlichen Schlaganfälle (- 45 %, $p < 0,001$)

bewirkte, aber keinen Unterschied bei den tödlichen Myokardinfarkten zeigte (-11 %, nicht signifikant). Möglicherweise ist dieses Ergebnis durch das Alter der eingeschlossenen Patienten bedingt, da in einer Metaanalyse der älteren Patienten eine signifikante Senkung der koronaren Letalität um 26 % ($p < 0,01$) gezeigt werden konnte (89). Werden tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle zusammengefasst und alle koronaren Ereignisse kombiniert, ist die antihypertensive Therapie bei beiden Formen der Hypertonie hoch signifikant wirksam.

Tabelle 4 : Abnahme des relativen Risikos bei Patienten unter antihypertensiver Therapie versus Placebo oder ohne Therapie (5, 87, 88)

	Systolische-diastolische Hypertonie		Isolierte systolische Hypertonie	
	Risikoreduktion	<i>p</i>	Risikoreduktion	<i>p</i>
Letalität				
Alle Ursachen	-14%	< 0.01	-13%	0.02
Kardiovaskulär	-21%	< 0.001	-18%	0.01
Nicht-Kardiovaskulär	-1%	NS		NS
Schlaganfall	-42%	< 0.001	-30%	<0.001
Herzinfarkt	-14%	< 0.01	-23%	<0.001

Das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, ist bei Männern und Frauen unterschiedlich. Es ist in den meisten bisher durchgeführten Studien unklar, ob die Wirkung einer antihypertensiven Therapie geschlechtsabhängig ist. Diese Fragestellung wurde von der INDANA-Arbeitsgruppe untersucht. Diese Untersuchung gründet sich auf die Metaanalyse von sieben großen randomisierten Studien mit insgesamt 40.777 Patienten (90). 49 % dieser Patienten waren Männer. Die Analyse der Ereignisse zeigte bei Männern eine signifikante Reduktion der Gesamtletalität (-12%; $p=0.01$), der tödlichen Schlaganfälle (-43%; $p<0.001$), der Todesfälle durch koronare Herzkrankheit (-17%; $p<0.01$), der Gesamtzahl der kardiovaskulären Ereignisse (-22%; $p=0.001$), der Schlaganfälle insgesamt (-34%; $p<0.001$) und der koronaren Ereignisse (-18%; $p < 0.001$). Bei Frauen wurden

insgesamt deutlich weniger kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet. Eine statistisch signifikante günstige Wirkung der antihypertensiven Therapie wurde allerdings nur für die tödlichen Schlaganfälle (- 29 %, $p < 0,05$), die Gesamtzahl der kardiovaskulären Ereignisse (- 26 %, $p = 0,001$) und die Zahl der Schlaganfälle insgesamt (-38 %, $p < 0,001$) beobachtet. Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung, dass die Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch die antihypertensive Therapie bei Männern und Frauen offenbar vergleichbar ist.

Die SCOPE-Studie (91) ist in die bisher erörterten Metaanalysen noch nicht eingegangen. In dieser Studie wurden 4973 ältere Hypertoniker entweder mit dem AT1-Rezeptorantagonisten Candesartan oder mit Placebo behandelt. Wurde der Zielblutdruck nicht erreicht, wurden in beiden Patientengruppen andere Antihypertensiva mit Ausnahme von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten zugefügt. Daher wird in dieser Studie letztlich ein AT1-Blocker mit anderen Antihypertensiva verglichen. Die Blutdrucksenkung mit dem AT1-Antagonisten war ausgeprägter als in der Vergleichsgruppe (-3,2/1,6 mm Hg). Der primäre Endpunkt (Summe von Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Letalität) unterschied sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht (-11%; $p=0,19$). In der mit Candesartan behandelten Patientengruppe kamen weniger Schlaganfälle vor als in der Kontrollgruppe (-28%; $p=0,004$). Dies könnte Folge der unterschiedlichen Blutdruckwerte sein. Weitere Placebo-kontrollierte Studien untersuchten die Wirkung von AT1-Antagonisten bei Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus und Nephropathie (92, 93, 94). In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass AT1-Antagonisten über die Blutdrucksenkung hinaus eine nephroprotektive Wirkung *haben*.

VERGLEICH UNTERSCHIEDLICHER ANTIHYPERTENSIVA

In den letzten Jahren haben zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien die Wirkung unterschiedlicher Klassen von Antihypertensiva auf Letalität und Morbidität der Patienten untersucht. Im allgemeinen wurden in diesen Studien ältere Antihypertensiva (Diuretika und Beta-Blocker) mit neueren Substanzen

(Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten) verglichen. Nur gelegentlich wurden die Medikamente innerhalb der Gruppe der neueren Antihypertensiva miteinander verglichen. Der Vergleich von lang wirksamen Calciumantagonisten mit Beta-Blockern und Diuretika wurde in neun Studien mit insgesamt 67.435 randomisierten Patienten durchgeführt (51, 95, 96-102). Diese Studien wurden einer Metaanalyse unterzogen (103). Für keinen der untersuchten Endpunkte (Gesamtletalität, kardiovaskuläre Letalität, alle kardiovaskulären Ereignisse, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) ergab sich eine statistisch signifikante Heterogenität der Studien. Insgesamt zeigte sich keine Überlegenheit der Calciumantagonisten gegenüber Diuretika und Beta-Blockern beim Einfluss auf Gesamtletalität, kardiovaskuläre Letalität, Gesamtzahl der kardiovaskulären Ereignisse und Zahl der Myokardinfarkte. Die Calciumantagonisten waren tendenziell überlegen bei der Verhinderung tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle. Wurde bei dieser Analyse die CONVINCE-Studie (102) mit Verapamil nicht berücksichtigt, erreichte der Unterschied zwischen Calciumantagonisten und Diuretika/Betablockern ein Signifikanzniveau von $p=0,02$. Auf der anderen Seite waren die Calciumantagonisten bei der Verhinderung der Herzinsuffizienz weniger wirksam, unabhängig davon ob die CONVINCE Studie einbezogen oder ausgeschlossen wurde ($p < 0.0001$).

Dieselben Autoren (103) haben auch die Therapie mit ACE-Inhibitoren im Vergleich zu Beta-Blockern und Diuretika in 5 großen randomisierten Studien mit insgesamt 46.553 Patienten analysiert (51, 98, 104-106). Auch hier zeigte sich bei der Gesamtauswertung kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit ACE-Inhibitoren und der konventionellen Therapie mit Beta-Blockern und Diuretika bezüglich der Gesamtletalität, der kardiovaskulären Letalität, der Gesamtzahl der kardiovaskulären Ereignisse sowie der Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz. Bezüglich des Endpunktes Schlaganfall war die Behandlung mit ACE-Inhibitoren schlechter als die konventionelle Therapie (Relatives Risiko, RR 1,10; 95 % Konfidenzintervall, KI 1,01 – 1,20; $p = 0,03$). Bei der Untersuchung auf

Heterogenität der Studien fanden sich keine signifikanten Unterschiede für Gesamtletalität, kardiovaskuläre Letalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt. Signifikante Unterschiede waren jedoch nachweisbar bezüglich Gesamtzahl kardiovaskulärer Ereignisse ($p = 0,006$) und Herzinsuffizienz ($p = 0,04$). Diese Heterogenität kam durch ALLHAT zustande (51). In dieser groß angelegten Studie wurden das Diuretikum Chlortalidon, der ACE-Hemmer Lisinopril, der Calciumantagonist Amlodipin und der Alpha-Blocker Doxazosin bei insgesamt 42418 Hypertonikern miteinander verglichen. Der Studienarm mit Doxazosin wurde vorzeitig abgebrochen (50). Im Vergleich zu einer diuretischen Therapie zeigten die ALLHAT-Patienten unter der ACE-Hemmer-Therapie ein größeres Risiko für Schlaganfall (RR 1,15; KI 1,02 – 1,30; $P = 0,02$), Herzinsuffizienz (RR 1,19; KI 1,07 – 1,31; $P < 0,001$) und den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Erkrankungen (RR 1,10; KI 1,05 – 1,16; $P < 0,001$) (51). ALLHAT ist die bislang größte doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie bei Patienten mit Hypertonie. Die Aussagen aus dieser Studie sind wichtig, und es ist deshalb im Rahmen der Leitlinien notwendig, die kritischen Einwände gegen die Studie anzuführen.

1. In ALLHAT waren 90 % der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits antihypertensiv behandelt. Die meisten dieser Patienten erhielten Diuretika. Es ist deshalb davon auszugehen, dass in der Studie die Fortsetzung einer diuretischen Therapie mit dem Wechsel zu einer anderen antihypertensiven Therapiestrategie verglichen wurde. Patienten mit kompensierter Herzinsuffizienz wurde durch den Wechsel vom Diuretikum auf ein anderes Antihypertensivum eine spezifische Therapiemaßnahme entzogen.
2. Die diuretische Therapie führte in ALLHAT zu einer besseren Blutdrucksenkung. Verglichen mit Chlortalidon war der systolische Blutdruck unter Doxazosin 2 mm Hg, unter Amlodipin 1,1 mm Hg, unter Lisinopril 2,3 mm Hg höher. Bei afroamerikanischen Patienten war der systolische Blutdruck während der Studie in der mit Lisinopril behandelten Gruppe sogar 4 mm Hg höher als in der Chlortalidongruppe. Diese Faktoren könnten erklären, warum sich die Kaplan-

Meier-Kurven direkt nach der Randomisierung bezüglich der Herzinsuffizienz divergent entwickelten und sich bereits nach sechs Monaten Unterschiede in der Schlaganfallhäufigkeit fanden.

3. In ALLHAT wurden bei Nichterreichen des Zielblutdrucks sympatholytische Medikamente (Atenolol, Clonidin, Reserpin) zusätzlich zu Chlortalidon, Lisinopril, Amlodipin und Doxazosin eingesetzt. Der synergistische Effekt auf den Blutdruck ist bei der Kombination der genannten Sympatholytika mit einem Diuretikum wesentlich ausgeprägter als bei der Kombination mit einem ACE-Inhibitor oder einem Alpha-Blocker. Die für ALLHAT gewählten Kombinationsmöglichkeiten begünstigen daher das Diuretikum. Zudem erlaubte das Studienprotokoll nicht die Kombination des ACE-Inhibitors Lisinopril mit einem Diuretikum, was der anerkannten Vorgehensweise bei der Kombinationstherapie der Hypertonie widerspricht.
4. In ALLHAT wurde keine systematische Endpunktanalyse durchgeführt. Dies beeinträchtigt die Auswertung von Ergebnissen mit schwieriger objektivierbaren Endpunkten, wie z. B. Herzinsuffizienz.

Trotz dieser Einschränkung unterstützt ALLHAT in Übereinstimmung mit anderen Daten die Schlussfolgerung, dass die wesentliche Wirkung einer antihypertensiven Therapie in der erfolgreichen Blutdrucksenkung liegt. ALLHAT ist damit im Einklang mit Metaanalysen der Blood-Pressure-Lowering-Treatment-Trialists-Collaboration Gruppe (107, 108) und den WHO/ISH-Leitlinien von 1999 und 2003 (2, 3).

Im kürzlich publizierten Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT, 109) wurden Patienten mit Hypertonie und mindestens drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren entweder mit dem Beta-Blocker Atenolol oder mit dem Calciumantagonisten Amlodipin behandelt. Wurde unter dieser Behandlung der Zielblutdruck (< 140/90 mm Hg bei Nicht-Diabetikern, < 130/80 mm Hg bei Diabetikern) nicht erreicht, wurden in der Atenololgruppe das Diuretikum Bendroflumethiazid, in der Amlodipin-Gruppe der ACE-Hemmer Perindopril zugefügt. Der primäre Endpunkt von ASCOT war die Summe von Todesfällen infolge koronarer Herzkrankheit und nicht tödlicher Herzinfarkte. Die Studie wurde nach einer mittleren

Behandlungsdauer von 5.5 Jahren vorzeitig abgebrochen, da in der Amlodipingruppe 33% weniger Todesfälle und 11% weniger Schlaganfälle auftraten als in der Atenololgruppe. In einer Substudie, an der rund 10% der ASCOT-Patienten teilnahmen, war bei gleichen systolischen Druckwerten in der A. brachialis der nicht-invasiv ermittelte systolische Aortendruck in der Atenololgruppe um 4.3 mm Hg höher als in der Amlodipingruppe (110). Dies wurde als eine mögliche Erklärung für die geringere Inzidenz von Endpunkten in der Amlodipingruppe von ASCOT angesehen. Allerdings waren in ASCOT die Blutdruckwerte im Studienverlauf in der Atenololgruppe im Mittel um 2.7/1.9 mm Hg höher als in der Amlodipingruppe, was insbesondere die geringere Schlaganfallhäufigkeit in der letztgenannten Gruppe erklären könnte.

Vier große Studien sind derzeit verfügbar, in denen AT1-Antagonisten eingesetzt wurden. Die SCOPE-Studie (91) wurde bereits erwähnt. In der LIFE-Studie (111) wurde die Wirkung des AT1-Antagonisten Losartan mit dem Beta-Blocker Atenolol bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie verglichen. Die Blutdrucksenkung war in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich im Vergleich eine signifikante 13%ige Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte unter Losartan ($p = 0,021$). Diese Wirkung war im Wesentlichen auf einen signifikanten Abfall in der Schlaganfallhäufigkeit zurückzuführen (-25 %, $p = 0,001$). Allerdings waren bei Eintritt in diese Studie in der Atenololgruppe 16% mehr Patienten mit Vorhofflimmern als in der Losartangruppe. In der VALUE-Studie (112) wurden Hypertoniker im Alter von 50 Jahren und darüber randomisiert mit dem AT1-Blocker Valsartan oder mit dem Calciumantagonisten Amlodipin behandelt. Andere Antihypertensiva mit Ausnahme von ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten und Calciumantagonisten wurden zugefügt, wenn der Zielblutdruck von $< 140/90$ mm Hg nicht erreicht wurde. Der durch die Behandlung erreichte Blutdruck war in der Amlodipingruppe 2.0/1.6 mm Hg niedriger als in der Valsartangruppe. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht bezüglich des primären Endpunkts der Studie, der kardialen Letalität und Morbidität. Myokardinfarkt, ein sekundärer Endpunkt, trat in der Valsartangruppe häufiger auf als in der Amlodipingruppe. Der Unterschied war besonders deutlich in

den ersten drei Monaten der Studie, zu einer Zeit, wo auch die Blutdruckunterschiede am ausgeprägtesten waren. In einer Post hoc – Analyse (113) wurden Valsartan-Amlodipin-Patientenpaare gebildet, die sich während des Studienverlaufs bezüglich des systolischen Blutdrucks und anderer Variablen nicht unterschieden. Bei dieser Analyse ergaben sich keine Unterschiede im primären Endpunkt und auch in der Herzinfarkthäufigkeit zwischen der Amlodipin- und der Valsartangruppe. In der MOSES-Studie (114) wurden der AT1-Antagonist Eprosartan und der Calciumantagonist Nitrendipin bei Patienten nach Schlaganfall verglichen. In beiden Patientengruppen wurden während der Studie praktisch identische Blutdruckwerte erreicht. Der primäre Endpunkt, die Summe von Gesamtleitfähigkeit sowie aller kardiovaskulären und cerebrovaskulären Ereignisse, trat in der Nitrendipingruppe statistisch signifikant häufiger auf als in der Eprosartangruppe. Insgesamt ergeben sich aus den erwähnten Studien Hinweise, dass AT1-Blocker gegenüber anderen Antihypertensiva überlegen sein können bei der Verhinderung von Komplikationen bei Hochrisikopatienten.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse fanden Lindholm et al. (115), dass das Schlaganfallrisiko unter einer Behandlung mit Beta-Blockern, insbesondere Atenolol, höher ist als unter einer Therapie mit anderen Antihypertensiva. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse werden allerdings sehr stark durch die LIFE-Studie (111) und durch ASCOT (109) beeinflusst. Auf die eingeschränkte Interpretierbarkeit dieser Studien wurde bereits hingewiesen. Leider finden sich in der Metaanalyse von Lindholm et al. keine Angaben über die während der Therapie bei den verschiedenen Patientengruppen erreichten Blutdruckwerte. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie Lindholm et al. (115) kommt eine Metaanalyse von Bradley et al. (116). Die LIFE-Studie (111) und ASCOT (109) haben einen starken Einfluss auch auf die Ergebnisse dieser Metaanalyse. Insgesamt erscheinen Beta-Blocker weiterhin wie Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten geeignet für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer antihypertensiven Therapie.

THERAPIESTUDIEN MIT INTERMEDIÄREN ENDPUNKTEN (ENDORGANSCHÄDEN)

LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE

Viele Studien haben die Wirkung von unterschiedlichen Antihypertensiva auf die Hypertonie-assoziierte linksventrikuläre Hypertrophie untersucht. In den meisten Fällen wurde die linksventrikuläre Masse echokardiographisch bestimmt. Einschränkend ist, dass nur wenige dieser Studien strikte Kriterien für die Messung der linksventrikulären Hypertrophie eingehalten haben. Aus diesem Grund ist die Aussage von Metaanalysen diskussionswürdig (117, 118). Da Studien an Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie nicht Placebo-kontrolliert sind sondern aktive Behandlungen vergleichen, müssen in diese Studien große Patientenzahlen eingeschlossen werden. Außerdem muss die Qualität der Daten sichergestellt werden, z. B. durch eine verblindete Auswertung der Echokardiogramme. Studien, welche diese Qualitätskriterien erfüllen, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der LIVE-Studie (119) wurde eine Überlegenheit des Diuretikums Indapamid über den ACE-Inhibitor Enalapril nach 12-monatiger (nicht nach 6-monatiger) Therapie gezeigt. Drei Studien, ELVERA (120), PRESERVE (121) und FOAM (122), zeigen eine vergleichbare Regression unter der Behandlung mit einem ACE-Inhibitor bzw. mit lang wirksamen Calciumantagonisten. Die CATCH-Studie (123) fand eine vergleichbare Regression unter der Behandlung mit einem AT1-Antagonisten und einem ACE-Hemmer. Auch in der ELSA-Studie (124) wurde über eine vergleichbare Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie nach einem und vier Jahren unter der Behandlung mit einem Calciumantagonisten und einem Beta-Blocker berichtet. In einer weiteren Gruppe von Studien wurde eine Überlegenheit von AT1-Antagonisten gegenüber dem Beta-Blocker Atenolol gezeigt (125-127). Es konnte gezeigt werden, dass der Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie mit einer Verbesserung der systolischen Funktion einhergeht (128). Die große und langfristig angelegte LIFE-Studie (111) fand in Übereinstimmung mit

Daten aus der FRAMINGHAM- (129) und der HOPE-Studie (130), dass eine effektivere Regression der elektrokardiographisch bestimmten linksventrikulären Hypertrophie mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht. Diese Befunde werden von kleineren Studien unterstützt (131, 132). Zusätzlich konnte in einer weiteren Studie im Vergleich zwischen Losartan und Atenolol (REGAAL-Studie) (127) gezeigt werden, dass die Behandlung mit dem AT1-Antagonisten zu einem Abfall natriuretischer Peptide führte, während die Behandlung mit dem Beta-Blocker Atenolol diesen Marker der Herzinsuffizienz weiter erhöhte.

GEFÄSSWAND UND ARTERIOSKLEROSE

Verschiedene randomisierte Studien haben die langfristige Wirkung unterschiedlicher Antihypertensiva auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis untersucht. In der Regel wurden die Untersuchungen über 2 – 4 Jahre durchgeführt. Es konnte in diesen Studien einheitlich gezeigt werden, dass Calciumantagonisten eine günstige Wirkung auf diesen spezifischen Endpunkt aufweisen. In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde die Überlegenheit von Amlodipin über eine Placebothherapie nachgewiesen (133). In drei Studien konnte die Überlegenheit einer Behandlung mit den Calciumantagonisten Isradipin, Verapamil oder Nifedipin im Vergleich zu einer Diuretikatherapie gezeigt werden (96, 134, 135). In der ELSA-Studie konnte darüber hinaus eine effektivere Beeinflussung sowohl der Intima-Media-Dicke als auch von existierenden Plaques in der Bifurkation der Carotis durch eine Lacidipin-Behandlung im Vergleich zu Atenolol gezeigt werden (95). Die Evidenz für eine spezifische Wirkung von ACE-Inhibitoren auf Gefäßwanddicke und Arteriosklerose ist widersprüchlich. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte keine Wirkung von Ramipril auf die Intima-Media-Dicke nachgewiesen werden (136). Eine weitere Studie zeigte jedoch eine verlangsamte Zunahme der Wanddicke unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer (137). Eine Wirkung der ACE-Hemmer auf

die Gefäßwand wird auch durch die Ergebnisse der PHYLLIS-Studie unterstützt (138). Ob eine positive Beeinflussung der Endothelfunktion durch Antihypertensiva hämodynamische oder prognostische Bedeutung hat, kann derzeit noch nicht sicher beurteilt werden.

NIERE

In vielen Studien ist die Wirkung einer antihypertensiven Therapie auf die Progression der Niereninsuffizienz untersucht worden. Einzelheiten werden im Zusammenhang mit dem Zielblutdruck und der Therapie bei speziellen Patientengruppen (Diabetes mellitus, Patienten mit Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion) diskutiert. Zusammenfassend ist offenbar bei Patienten mit Nierenerkrankungen sowohl die aggressive Blutdrucksenkung als auch die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems wichtig. Möglicherweise kommt in Zukunft einer hoch dosierten Therapie mit AT1-Antagonisten bzw. ACE-Inhibitoren eine besondere Rolle bei der Prävention von Hypertonie-assoziierten Nierenschäden zu.

ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE UND NEUAUFTRETEN EINES DIABETES

Eine Vielzahl von Studien hat in den letzten Jahren gezeigt, dass die Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus während einer antihypertensiven Behandlung mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems geringer ist als bei einer Therapie mit Diuretika oder Beta-Blockern (43, 91, 101, 105, 111, 139). In ALLHAT (51) war die Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus bei Patienten unter Amlodipin bzw. Lisinopril niedriger als bei Patienten, welche mit Chlortalidon behandelt wurden. In ASCOT (109) war die Häufigkeit eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus in der mit Amlodipin und Perindopril behandelten Patientengruppe 30%

niedriger als in der mit Atenolol und Bendroflumethiazid behandelten Gruppe. Inzwischen haben auch Metaanalysen gezeigt, dass während einer Behandlung mit neueren Antihypertensiva (ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten, Calciumantagonisten) das Neuaufreten eines Diabetes mellitus seltener ist als bei einer Therapie mit Beta-Blockern und Diuretika (140, 141, 142).

THERAPEUTISCHE STRATEGIEN

PRINZIPIEN DER MEDIKAMENTÖSEN BEHANDLUNG – MONOTHERAPIE VERSUS KOMBINATIONSTHERAPIE

Bei den meisten Patienten mit Hypertonie sollten die Therapie einschleichend begonnen werden und die Zielblutdruckwerte über einen Zeitraum von mehreren Wochen erreicht werden. Um die Zielblutdruckwerte zu erreichen, benötigen viele Patienten eine Kombinationstherapie mit mehr als einem antihypertensiven Medikament. Der Anteil der Patienten, der eine Kombinationstherapie benötigt, hängt dabei vom Ausgangsblutdruck ab. Bei Patienten mit einer Hypertonie Grad 1 wird oft eine Monotherapie ausreichen. In ALLHAT, wo vor allem Patienten mit Hypertonie Grad 1 und 2 behandelt wurden, erhielten 60 % der Patienten langfristig eine Monotherapie (51). In der HOT-Studie (48) mit Hypertoniepatienten Grad 2 und 3 war eine Monotherapie nur bei 25 – 40 % der Patienten erfolgreich. In den Therapiestudien mit diabetischen Patienten erhielten in der Regel die Mehrzahl der Patienten mindestens zwei antihypertensive Medikamente. In zwei Studien zur diabetischen Nephropathie (92, 93) wurden im Mittel 2,5 bzw. 3 antihypertensive Medikamente zusätzlich zur Studienmedikation (AT1-Antagonisten) benötigt. In ASCOT (109) benötigten 78% der Hypertoniker zwei oder mehr Antihypertensiva, um den Zielblutdruck (< 140/90 mm Hg bei Nichtdiabetikern, < 130/90 mm Hg bei Diabetikern) zu erreichen.

Abhängig vom Ausgangsblutdruck und dem kardiovaskulären Risiko der Patienten kann die medikamentöse Therapie entweder mit der niedrigen Dosierung eines einzelnen Medikamentes oder mit einer Kombinationstherapie in niedriger Dosierung begonnen werden. Die Einleitung der antihypertensiven Therapie mit einer Kombinationstherapie wurde bereits in einer der ersten Behandlungsstudien, der Veterans-Administration (VA)-Studie, untersucht (143,144). Auch in der PROGRESS-Studie (42) wurde mit einer Kombinationstherapie begonnen. Bei Beginn der Therapie mit einer niedrig dosierten Monotherapie kann bei Nichterreichen der Zielblutdruckwerte als nächstes ein anderes Medikament gewählt werden oder die Dosis des initialen Medikamentes erhöht werden oder eine Kombinationstherapie begonnen werden. Die Erhöhung der Dosis kann zu einer Zunahme der Nebenwirkungen führen. Ist bereits mit einer niedrig dosierten Kombinationstherapie begonnen worden, kann entweder die Dosis der beiden initial verwendeten Medikamente erhöht oder ein drittes Medikament in einer niedrigen Dosierung dazu gegeben werden.

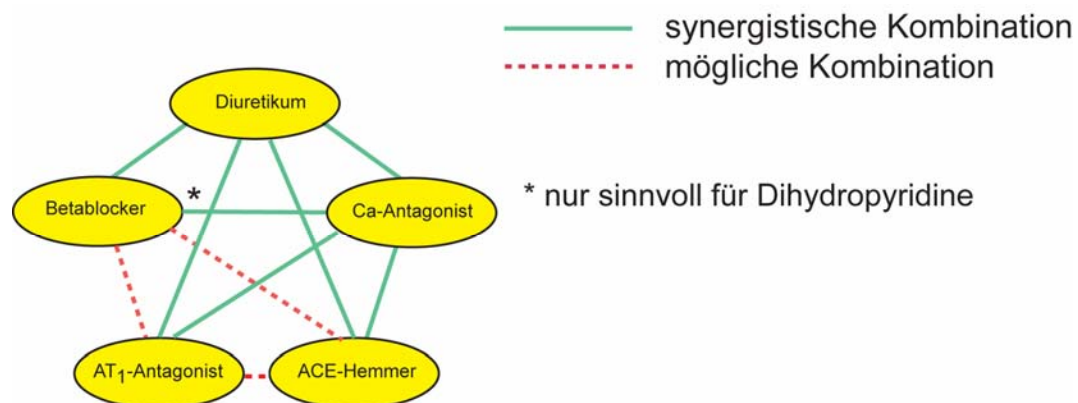
Der Vorteil einer niedrig dosierten Monotherapie ist, dass bei Unverträglichkeit oder Auftreten von Nebenwirkungen der Patient leicht mit einem Medikament einer anderen Klasse behandelt werden kann. Es ist damit möglich, das Medikament herauszufinden, das für den jeweiligen Patienten am besten geeignet ist (sowohl bezüglich Wirksamkeit als auch Verträglichkeit). Auf der anderen Seite ist ein solches Vorgehen zeitraubend und belastet die Arzt-Patientenbeziehung und die Patientencompliance erheblich.

Der Beginn der medikamentösen Therapie mit einer Kombination von zwei antihypertensiven Medikamenten hat andererseits den Nachteil, dass möglicherweise der Patient mit einem nicht wirksamen Medikament belastet wird. Die Vorteile einer Kombinationstherapie sind, dass durch die Verwendung zweier Medikamente mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus die Wahrscheinlichkeit einer effektiven Blutdrucksenkung erhöht wird, dass die beiden Kombinationspartner in einer niedrigen Dosierung gegeben werden können und damit weniger

Nebenwirkungen auslösen. Niedrig dosierte Kombinationspräparate sind mittlerweile verfügbar.

Die Kombination von zwei antihypertensiven Medikamenten sollte auf einer sinnvollen Ergänzung der Wirkungsmechanismen beruhen. Folgende Medikamentenkombinationen haben sich als effizient und gut verträglich herausgestellt (Abbildung 2):

- Diuretika und Beta-Blocker
- Diuretika und ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten
- Dihydropyridin-Calciumantagonisten und Beta-Blocker
- Calciumantagonisten und ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten
- Calciumantagonisten und Diuretika
- Alpha-Blocker und Beta-Blocker
- Andere Kombinationen, z.B. mit zentral wirkenden Alpha 2-Adreno-Rezeptor-Agonisten. Die Wirksamkeit der Kombination von ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten bei Hypertonie wird derzeit untersucht.



Kombinationen unterschiedlicher Gruppen von Antihypertensiva. Synergistische Kombinationen sind mit Hilfe durchgezogener Linien, mögliche Kombinationen durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. * Nur sinnvoll für Dihydropyridin-Calciumantagonisten.

Manche Hypertoniker benötigen drei und mehr Antihypertensiva. Es sollten in der Regel lang wirksame Medikamente mit einer 24-Stunden-Wirksamkeit verwendet werden. Diese Medikamente müssen nur einmal am Tag eingenommen werden. Dies soll die Compliance der Patienten sicherstellen, die Blutdruckschwankungen während des Tages reduzieren und dadurch die Zahl von kardiovaskulären Ereignissen sowie die Entwicklung von Endorganschäden günstig beeinflussen (145, 146).

Besondere Aufmerksamkeit sollte den Nebenwirkungen gewidmet werden. Auch subjektive Nebenwirkungen beeinträchtigen die Patienten erheblich und führen zum Abbruch der antihypertensiven Therapie bzw. zu Non-Compliance. Die Patienten sollten regelmäßig nach Nebenwirkungen befragt und die entsprechenden Dosisanpassungen bzw. Änderungen der Medikation vorgenommen werden. Manche Nebenwirkungen sind bei allen Medikamenten der gleichen Klasse gegeben, z. B. Husten bei der Verwendung von ACE-Inhibitoren. Im Gegensatz dazu können die Nebenwirkungen bei verschiedenen Medikamenten der gleichen Klasse unterschiedlich ausgeprägt sein, z. B. Knöchelödeme bei Dihydropyridinen oder Durchblutungsstörungen und Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bei unterschiedlichen Beta-Blockern.

WAHL DES ANTIHYPERTENSIVEN MEDIKAMENTES

Das Ziel der antihypertensiven Therapie ist die effiziente und anhaltende und dabei nebenwirkungsarme Senkung des Blutdruckes. Die positive Wirkung der Blutdrucksenkung auf kardiovaskuläre Ereignisse ist weitgehend unabhängig vom verwendeten Medikament. Dies wird durch die große Anzahl von kontrollierten randomisierten Studien unterstützt und entspricht den Empfehlungen der europäischen und internationalen Fachgesellschaften (2, 3).⁶

Gleichzeitig gibt es jedoch eine Vielzahl von Studien, welche eine spezifische Wirkung eines Medikamentes auf bestimmte Organe oder in bestimmten Patientengruppen befürworten. Der Einsatz von Thiazid-Diuretika entweder als Monotherapie oder in der Kombination scheint effektiver als andere Therapieoptionen, eine Herzinsuffizienz zu verhindern (51, 101). Die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems durch ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten hat eine positive Wirkung auf die Nierenfunktion und vermindert die Progression der Niereninsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus und anderen Formen der Nephropathie (60, 92-94, 147, 148). AT1-Antagonisten scheinen bezüglich der Regression einer linksventrikulären Hypertrophie dem Einsatz von Beta-Blockern überlegen zu sein (111, 125-127). Es gibt Hinweise dafür, dass die Progression der Arteriosklerose im Carotisstromgebiet durch Calciumantagonisten wirksamer als durch Diuretika und Beta-Blocker sowie durch ACE-Inhibitoren effektiver als durch Diuretika gehemmt werden kann (95, 96, 134, 135). Antihypertensive Medikamente unterscheiden sich bezüglich ihrer Nebenwirkungen bei den einzelnen Patienten erheblich, und die Akzeptanz durch die Patienten ist für den therapeutischen Erfolg mit entscheidend.

Zusammengefasst sind alle großen Klassen der antihypertensiven Medikamente (Diuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten) für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer antihypertensiven Therapie geeignet. Nach den Ergebnissen von ALLHAT (50) scheinen Alpha-Blocker in der Monotherapie weniger geeignet, können aber gute Kombinationspartner darstellen. Auch zentral wirkende Antihypertensiva sind in der Kombinationstherapie hilfreich, um den Blutdruck zu senken. Die großen Auseinandersetzungen, welches Medikament für die Einleitung der antihypertensiven Therapie bevorzugt werden sollte, scheinen sich durch die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie bei der Mehrzahl der Patienten zu erübrigen. Dies trifft insbesondere auf die Patienten mit initial hohem Blutdruck, solche mit Begleiterkrankungen und/oder bereits vorhandenen Endorganschäden zu.

Die Wahl des antihypertensiven Medikamentes wird durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Zu den wichtigsten dieser Faktoren bei der Auswahl der antihypertensiven Medikation zählen:

1. Frühere Erfahrungen der Patienten mit unterschiedlichen Antihypertensiva.
2. Die Kosten der medikamentösen Therapie. Einschränkend muss man betonen, dass der ökonomische Aspekt gegenüber Effektivitäts- und Verträglichkeitsüberlegungen nicht dominieren sollte.
3. Das kardiovaskuläre Risikoprofil des Patienten.
4. Vorhandene Endorganschäden, bereits manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen und/oder ein bestehender Diabetes mellitus.
5. Möglichkeit von Interaktionen mit anderen Medikamenten, welche der Patient bereits erhält.

Die Wahl des richtigen Antihypertensivums ist eine ärztliche Entscheidung, welche der behandelnde Arzt auf den individuellen Patienten zuschneiden sollte. Es sollten dabei die oben genannten Faktoren Berücksichtigung finden.

Therapie der Hypertonie bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Randomisierte kontrollierte Studien haben eindeutig gezeigt, dass eine antihypertensive Therapie auch älteren Patienten mit Bluthochdruck nützt. Diese Therapie senkt die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität älterer Patienten sowohl mit systolisch-diastolischer als auch mit isolierter systolischer Hypertonie (14, 15, 87, 88). Für die Studien bei älteren Hypertonikern wurden Patienten mit einem Lebensalter von 60 Jahren und darüber rekrutiert. Bei einer Metaanalyse derartiger Studien zeigte sich, dass bei Hypertonikern im Alter von 80 Jahren und darüber

durch die antihypertensive Therapie der Endpunkt tödliche plus nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse günstig beeinflusst wurde. Die Gesamtleblichkeit wurde durch die Therapie jedoch nicht gesenkt (149). Es handelt sich allerdings um eine Post hoc-Subgruppenanalyse. In mehreren Interventionsstudien bei älteren Patienten mit systolisch-diastolischer Hypertonie wurde eine aktive medikamentöse Therapie mit Placebo oder keiner Behandlung verglichen (89). Dabei wurde die aktive Therapie mit einem Diuretikum oder einem Beta-Blocker begonnen. In Studien bei isolierter systolischer Hypertonie wurde Placebo mit einem Diuretikum (14) oder mit einem Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp verglichen (15). In China durchgeführte Untersuchungen bei systolisch-diastolischer Hypertonie (150) und isolierter systolischer Hypertonie (151) begannen die Behandlung mit einem Dihydropyridin-Calciumantagonisten. Bei allen diesen Studien verbesserte die aktive Therapie die Prognose der älteren Hypertoniker. In einigen weiteren Studien wurde die Wirksamkeit verschiedener Gruppen von Antihypertensiva bei älteren Patienten verglichen. In STOP-2 (98) hatte eine Behandlung mit einem Diuretikum bzw. einem Beta-Blocker den gleichen Einfluss auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wie eine Therapie mit einem Calciumantagonisten oder einem ACE-Hemmstoff. Auch bei einer Subgruppenanalyse von ALLHAT (51) ergab sich, dass ein Diuretikum, ein Calciumantagonist und ein ACE-Hemmer den gleichen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse bei älteren Hochdruckkranken hatten. Die LIFE-Studie (111) zeigte, dass bei 55-80 Jahre alten Hypertonikern mit Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie der AT1-Antagonist Losartan wirksamer war als der Beta-Blocker Atenolol bei der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere von Schlaganfällen. Allerdings befanden sich bei Eintritt in die Studie in der Atenolol-Gruppe 16% mehr Patienten mit Vorhofflimmern als in der Losartan-Gruppe. Eine Subgruppenanalyse der LIFE-Studie ergab, dass auch bei Patienten mit einer isolierten systolischen Hypertonie Losartan stärker als Atenolol kardiovaskuläre Ereignisse verhindert (152). In SCOPE (91) nahm bei Hypertonikern mit einem Lebensalter von 70 Jahren und darüber die Zahl nicht tödlicher Schlaganfälle unter einer Therapie mit dem AT1-Antagonisten Candesartan stärker ab als während der

Behandlung mit anderen Antihypertensiva. Die während der Studie erreichten Blutdruckwerte waren jedoch in der Candesartan-Gruppe statistisch signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Insgesamt kann man davon ausgehen, dass Diuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten auch bei älteren Hypertonikern die Prognose günstig beeinflussen.

Beim Beginn der antihypertensiven Therapie sollten die bereits diskutierten allgemeinen Empfehlungen berücksichtigt werden. Ältere Hypertoniker neigen eher zu orthostatischem Blutdruckabfall als jüngere. Daher sollten die Blutdruckmessungen auch am stehenden Patienten vorgenommen werden. Bei vielen älteren Hochdruckkranken werden zusätzliche Risikofaktoren, Endorganschäden und manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen nachweisbar sein, wodurch die Auswahl der Antihypertensiva beeinflusst wird. Viele Patienten werden zwei oder mehr Antihypertensiva benötigen, um den Blutdruck ausreichend zu senken. Insbesondere ist es oft schwierig, den optimalen systolischen Blutdruck von weniger als 140 mm Hg zu erreichen (49, 153). Unklar ist, wie stark der diastolische Blutdruck bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie gesenkt werden sollte. Eine Post hoc-Analyse der SHEP-Studie ergab, dass Patienten mit diastolischen Blutdruckwerten unter 70 mm Hg während der Behandlung eine schlechte Prognose hatten (154). Bei diesen Patienten ist der Blutdruck möglicherweise zu stark gesenkt worden. Es könnte sich aber auch um Patienten gehandelt haben, bei denen sich im Verlauf der Studie neben der Hypertonie andere schwere Erkrankungen entwickelt hatten.

Diabetes mellitus

Die Prävalenz der Hypertonie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus erhöht (155). Meist handelt es sich um einen Typ 2 Diabetes mellitus. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie besteht oft ein metabolisches Syndrom, gekennzeichnet durch Blutdruckerhöhung, Adipositas, Hyperlipidämie und Insulinresistenz (33, 156). Diese Patienten neigen zu Diabetes mellitus Typ 2.

Bei Typ 1 Diabetes mellitus weist ein Blutdruckanstieg oft auf den Beginn einer diabetischen Nephropathie hin (157). Dagegen findet sich bei vielen Hypertonikern eine normale Albuminausscheidung im Urin zu dem Zeitpunkt, wo sich erstmals ein Diabetes mellitus nachweisen lässt (158). Die Prävalenz der Hypertonie beträgt 71% bei Typ 2 Diabetikern mit normaler Albuminausscheidung im Urin. Sie steigt auf 90% an, wenn eine Mikroalbuminurie besteht (159). Bei gleichzeitigem Bestehen von Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ist das Risiko von makrovaskulären Komplikationen wie Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und peripherer arterieller Verschlusskrankheit erhöht. Infolgedessen besteht eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Letalität (157, 160). Dabei ist eine Mikroalbuminurie ein frühes Zeichen einer Nierenschädigung und eines erhöhten kardiovaskulären Risikos (161, 162). Eine Hypertonie beschleunigt die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie (163). Die Höhe des unter antihypertensiver Therapie erreichten Blutdrucks hat grossen Einfluss auf die Prognose von Diabetikern. Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie besteht eine Korrelation zwischen dem Fortschreiten der Nierenerkrankung und der Blutdruckhöhe ab Werten von 130 mm Hg systolisch und 70 mm Hg diastolisch (164, 165). Intensive Behandlung der Blutdruckerhöhung schützt Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus vor kardiovaskulären Komplikationen. Wie bereits erwähnt sollte bei Diabetikern ein Zielblutdruck von unter 130/80 mm Hg angestrebt werden. Wenn die Patienten es tolerieren, sollte versucht werden, noch niedrigere Blutdruckwerte zu erreichen.

Gewichtszunahme ist ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus (166). Übergewicht sollte mit Hilfe der früher erwähnten Massnahmen vermieden werden, insbesondere durch Reduktion der Kalorienzufuhr und des Kochsalzkonsums. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen Übergewicht, Hypertonie, Kochsalzempfindlichkeit und Insulinresistenz (167).

Bei Typ 1 Diabetikern gibt es bislang keine grösseren kontrollierten Studien über den Einfluss einer antihypertensiven Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und

Letalität. Bereits vor längerer Zeit wurde gezeigt, dass eine antihypertensive Behandlung mit Beta-Blockern und Diuretika bei diesen Patienten das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie hemmt (168). In der Studie von LEWIS et al. (169) verlangsamte der ACE-Inhibitor Captopril die Progression der diabetischen Nephropathie wirksamer als andere Antihypertensiva. Der Effekt blieb auch nach Korrektur für Unterschiede bei dem während der Therapie erreichten arteriellen Mitteldruck statistisch signifikant. Calciumantagonisten wurden bei dieser Studie nicht als Vergleichssubstanz eingesetzt. Bislang ist nicht untersucht, ob AT1-Blocker ebenso effektiv wie ACE-Hemmer die Progression der Nephropathie bei Typ 1 Diabetes mellitus beeinflussen.

Bei Typ 2 Diabetes mellitus wurde der Einfluss von Antihypertensiva auf kardiovaskuläre Komplikationen in mehreren randomisierten kontrollierten Studien verglichen (52). Eindeutige Beweise für die Überlegenheit einer Wirkstoffgruppe haben sich dabei nicht ergeben. Die meisten Vergleichsuntersuchungen wurden mit Hilfe kleinerer Studien oder von Substudien gemacht, wobei die Zahl der rekrutierten Patienten für eine statistische Sicherung der zu erwartenden geringen Unterschiede nicht ausreichte. Die Überlegenheit von ACE-Inhibitoren ergab sich lediglich in zwei Studien. In einer dieser Studien dienten Beta-Blocker und Diuretika (105), in der zweiten (56) ein Calciumantagonist als Vergleichssubstanzen. In ALLHAT (51) wurden die Effekte eines Diuretikums, eines Calciumantagonisten und eines ACE-Hemmstoffs verglichen. In die Studie wurde auch eine grosse Zahl von Typ 2 Diabetikern eingeschlossen. Bei diesen Patienten hatten die drei untersuchten Antihypertensiva einen ähnlichen Effekt auf die kardiovaskulären Komplikationen. In einer Studie mit Patienten, bei denen neben einer Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus eine linksventrikuläre Hypertrophie bestand (LIFE-Studie bei Diabetes), wurde eine auf dem AT1-Antagonisten Losartan basierte Therapie mit einer auf dem Beta-Blocker Atenolol basierten Behandlung verglichen. Im Vergleich zur Atenolol-Gruppe traten in der Losartan-Gruppe weniger kardiovaskuläre Ereignisse, weniger kardiovaskuläre Todesfälle und weniger Todesfälle insgesamt auf (170). In der Losartan-Gruppe kam es auch seltener zu plötzlichem Herztod als in der Atenolol-

Gruppe (171). Allerdings befanden sich bei Studienbeginn in der Atenolol-Gruppe 31% mehr Raucher, 50% mehr Patienten mit Vorhofflimmern und 28% mehr Patienten mit einer isolierten systolischen Hypertonie als in der Losartan-Gruppe. Zwei Studien, die RENAAL-Studie (92) und IDNT (93) verglichen eine Therapie mit AT1-Antagonisten und eine Behandlung mit anderen Antihypertensiva bei Typ 2 Diabetikern mit diabetischer Nephropathie (172). Bei beiden Studien war der primäre Endpunkt die Summe von Todesfällen, terminaler Niereninsuffizienz und Verdopplung der Serumkreatininspiegel. In der RENAAL-Studie wurde dieser Endpunkt in der Losartan-Gruppe seltener erreicht als bei den mit anderen Antihypertensiva behandelten Patienten. In IDNT kam es in der Irbesartan-Gruppe bei weniger Patienten zum primären Endpunkt als bei den mit dem Calciumantagonisten Amlodipin oder den mit anderen Antihypertensiva behandelten Patienten. In beiden Studien beruhte der günstige Effekt der AT1-Antagonisten auf einer Verminderung der Inzidenz von terminaler Niereninsuffizienz und Verdopplung der Serumkreatininspiegel. Die Letalität bei den mit AT1-Blockern behandelten Patienten unterschied sich nicht von der Letalität in den Vergleichsgruppen. In der DETAIL-Studie (173) wurden Typ 2 Diabetiker mit beginnender diabetischer Nephropathie entweder mit dem ACE-Inhibitor Enalapril oder mit dem AT1-Antagonisten Telmisartan behandelt. Der Abfall des mit Hilfe der Iohexolclearance gemessenen Glomerulumfiltrats unterschied sich nicht in den beiden Patientengruppen. Offenbar unterscheiden sich ACE-Hemmstoffe und AT1-Blocker nicht in ihrer nephroprotektiven Wirkung bei diabetischer Nephropathie.

Beta-Blocker, Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten können für die antihypertensive Therapie von Typ 2 Diabetikern ohne Nephropathie als gleichwertig angesehen werden. Bei der Auswahl von Antihypertensiva sollte man sich an den häufig bestehenden Begleiterkrankungen orientieren. Zum Erreichen des Zielblutdrucks von weniger als 130/90 mm Hg wird bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Regel eine Kombinationstherapie erforderlich sein. Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie ist der Einsatz von ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten indiziert. Unabhängig von der Blutdruckhöhe

erscheint bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern mit Mikroalbuminurie eine Behandlung mit Antihypertensiva - in erster Linie ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten – sinnvoll.

Zerebrovaskuläre Erkrankung

Die Datenlage hinsichtlich der günstigen Wirkungen einer antihypertensiven Therapie bei Patienten nach durchgemachtem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) war lange widersprüchlich. Entsprechend konnten keine eindeutigen Empfehlungen gegeben werden. Die randomisierte, doppelblinde PATS-Studie (174) zeigte, dass bei 5665 Patienten mit TIA oder einem Schlaganfall in der Anamnese eine Blutdrucksenkung durch eine auf Diuretika basierte Therapie (Indapamid) von 5/2 mm Hg, die Inzidenz neuer Schlaganfälle um 29% ($p < 0.001$) senkte. Dadurch wurden während einer Behandlungsdauer von drei Jahren 29 Ereignisse pro 1000 Patienten vermieden. Die Ergebnisse waren bei normotensiven und hypertensiven Patienten ähnlich. Die Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) (42) war ebenfalls darauf angelegt, die Wirkungen einer blutdrucksenkenden Behandlung bei hypertensiven und normotensiven Patienten nach abgelaufenen Schlaganfall oder TIA zu untersuchen. In der auf einem ACE-Hemmer basierenden aktiven Behandlungsgruppe kam es zu einer Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit um 28% ($p < 0.0001$) und zu einer Reduktion aller kardiovaskulären Ereignissen um 26% ($p < 0.0001$). Bei hypertensiven und normotensiven Untergruppen fanden sich ähnliche Abnahmen des Risikos für Schlaganfall und kardiovaskuläre Ereignisse. In der bereits erwähnten MOSES-Studie (114) wurden der AT1-Blocker Eprosartan und der Calciumantagonist Nitrendipin bei Patienten nach erlittenem Schlaganfall verglichen. In der Eprosartangruppe trat der primäre Endpunkt der Studie, die Summe von Gesamtletalität sowie aller kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignisse, seltener auf als in der Nitrendipingruppe. Die während der Studie erreichten Blutdruckwerte waren in beiden Gruppen praktisch identisch. Insgesamt zeigen die

Studien, dass bei Patienten nach TIA oder Schlaganfall der Blutdruck im Langzeitverlauf konsequent auf Werte unter 140/90 mm Hg gesenkt werden sollte. Möglicherweise kommt hierbei neueren Antihypertensiva eine besondere Bedeutung zu.

Mit welchen Maßnahmen und wie stark der erhöhte Blutdruck beim akuten Schlaganfall gesenkt werden soll, ist immer noch umstritten. Es gibt mehr Fragen als Antworten, und klinische Studien werden zur Zeit durchgeführt. Eine Stellungnahme einer Arbeitsgruppe der International Society of Hypertension wurde publiziert (175)

Begleitende koronare Herzerkrankung und chronische Herzinsuffizienz

Die Ereignisrate bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nimmt mit steigendem Blutdruck zu (176). Die arterielle Hypertonie ist darüber hinaus häufiger mit klinischen Komplikationen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz assoziiert als bei normotensiven Individuen (177). Bei Patienten mit Hinweisen auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung zeigte die HOT-Studie eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen je niedriger der Zielblutdruck eingestellt war. Hinweise auf eine J-förmige Überlebenskurve bei arterieller Hypertonie fanden sich in dieser Studie nicht (48, 54). INVEST (178) zeigte, dass Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung eine ähnliche Häufigkeit von Koronarereignissen aufwiesen, wenn sie mit Verapamil (und gegebenenfalls zusätzlich einem ACE-Hemmstoff) oder einem Beta-Blocker (gegebenenfalls kombiniert mit einem Diuretikum) behandelt wurden.

Die Wirkung von Antihypertensiva auf Blutdruck und Folgekrankheiten wurde in zahlreichen Studien bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz untersucht. Beta-Blocker, ACE-Hemmstoffe und Aldosteron-Antagonisten hatten günstige Wirkungen auf kardiovaskuläre Komplikationen und bewiesen eine Verbesserung der Prognose bei Patienten nach akutem

Myokardinfarkt und mit chronischer Herzinsuffizienz (179-184). Es bleibt allerdings bisher unklar, wie gross der Effekt einer Blutdrucksenkung im Vergleich zu blutdruckunabhängigen Wirkungen ist (185). In der HOPE-Studie hatte die große Mehrzahl (80 %) der Patienten eine koronare Herzerkrankung. Bei diesen Patienten führte die zusätzliche Gabe von ACE-Hemmern zu einer deutlichen Abnahme von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen verglichen mit der Placebogruppe (43). Dass die Blutdrucksenkung an sich hier ebenfalls eine bedeutsame Rolle gespielt haben könnte, zeigen die Ergebnisse von ALLHAT, wo eine ähnliche Reduktion koronarer Endpunkte durch die Therapie mit einem Thiaziddiuretikum oder einem Calciumantagonisten oder einem ACE-Hemmer erzielt wurde (mehr als 50 % der ALLHAT-Teilnehmer hatten Hinweise auf eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung) (51). In ALLHAT wurde darüberhinaus gezeigt, dass Dihydropyridin-Calciumantagonisten einem ACE-Hemmer bei der Verhinderung einer chronischen Herzinsuffizienz unterlegen waren. Die ebenfalls nachgewiesene Überlegenheit des Diuretikums gegenüber dem ACE-Hemmer mag allerdings hauptsächlich an einer schlechteren Blutdruckeinstellung (insbesondere bei Afroamerikanern) in der mit dem ACE-Inhibitor behandelten Gruppe gelegen haben (186,187). Außerdem wurde die Diagnosestellung einer chronischen Herzinsuffizienz in ALLHAT hinterfragt (186). Es gibt Daten, die dafür sprechen, bei Herzinsuffizienz einen AT1-Hemmstoff an Stelle eines ACE-Inhibitors einzusetzen, wenn letzterer schlecht toleriert wird. Eine weitere Möglichkeit ist die Kombination von ACE-Hemmer und AT1-Antagonist bei chronischer Herzinsuffizienz (188, 189). ALLHAT hat gezeigt, dass eine antihypertensive Therapie mit Calciumantagonisten koronare Ereignisse verhindern kann. Amlodipin, ein langwirksames Dihydropyridinderivat, war bei der Verhinderung dieser Endpunkte ebenso wirksam wie ein Diuretikum und ein ACE-Hemmstoff (51).

Insgesamt sind Diuretika, ACE-Inhibitoren und Beta-Blocker die Mittel der ersten Wahl bei der antihypertensiven Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz. Wenn diese Pharmaka den Blutdruck nicht ausreichend senken, kann ein lang wirkender Calciumantagonist eingesetzt werden (190). Beta-Blocker haben Priorität bei Hypertonikern mit koronarer Herzkrankheit. Für die Prävention von koronarer

Herzkrankheit und von Herzinsuffizienz bei Hypertonikern dürfte eine Blutdrucksenkung auf die Zielblutdruckwerte die wichtigste Massnahme sein.

Patienten mit Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion

Eine renale Vasokonstriktion findet sich in frühen Stadien der essentiellen Hypertonie und ist durch Calciumantagonisten und ACE-Hemmer reversibel (191). In weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist der Nierengefässwiderstand permanent erhöht als Folge struktureller Veränderungen der Nierengefässe (Nephrosklerose). Daher erhöht eine Hypertonie das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz erheblich. Die MRFIT-Studie hat an über 300000 Probanden gezeigt, dass bei einem Blutdruck von $> 210 / > 120$ mm Hg das Risiko der terminalen Niereninsuffizienz etwa 20-fach gegenüber Normotonikern gesteigert ist, während im Bereich von $160-179 / 100-109$ mm Hg das Risiko der terminalen Niereninsuffizienz immerhin 5-mal höher als das von Normotonikern ist (192). Vor Einführung einer effektiven Hypertoniebehandlung war eine Nierenbeteiligung bei Patienten mit essentieller Hypertonie nicht selten. Perera beschrieb 1955 eine Proteinurie bei 42% und eine chronische Niereninsuffizienz bei 18% einer Gruppe von 500 Patienten, die bis zu ihrem Tode beobachtet wurden (193). In dieser Gruppe betrug die Lebenserwartung nach Beginn der Nierenbeteiligung weniger als 5-7 Jahre. Die Hypertoniebehandlung bei Niereninsuffizienz sollte Teil eines Gesamtkonzepts zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Letalität sein. Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht per se das kardiovaskuläre Risiko erheblich. Die kardiovaskuläre Letalität ist bei einem Glomerulumfiltrat von < 15 ml/min nahezu 20-mal höher als bei normaler Nierenfunktion, aber auch bereits eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das kardiovaskuläre Risiko signifikant (194).

Wie bereits erwähnt wurde, ist auf Grund von kontrollierten Studien der Zielblutdruck bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus $< 130 / 80$ mm Hg. Auch bei Hypertonikern

mit Niereninsuffizienz wird eine strenge Blutdruckeinstellung als erforderlich angesehen. Dabei sollte der Zielblutdruck $< 130 / 80$, bei einer Proteinurie von $> 1 \text{ g/Tag}$ $< 125 / 75 \text{ mm Hg}$ sein (58). Außerdem ist die möglichst weitgehende Normalisierung einer Albuminurie bzw. Proteinurie anzustreben. Letzteres kann sinnvollerweise durch die Blockade der Angiotensin II–Wirkungen entweder mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern erfolgen. Eine Metaanalyse von Jafar et al. (60) und eine kürzlich veröffentlichte Studie (195) ergaben, dass ACE-Inhibitoren unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung einen nephroprotektiven Effekt bei Patienten mit Niereninsuffizienz haben. Im Gegensatz hierzu kommen Casas et al. (196) in einer anderen Metaanalyse zu dem Schluss, dass der günstige Effekt von ACE-Hemmstoffen auf den Verlauf der Niereninsuffizienz im Wesentlichen auf der antihypertensiven Wirkung dieser Substanzen beruht. Allerdings haben Casas et al. – anders als Jafar et al. – in ihrer Metaanalyse auch die Ergebnisse von ALLHAT (51) berücksichtigt. Für ALLHAT wurden Hypertoniker mit einem hohem kardiovaskulären Risiko rekrutiert, und ein Serumkreatininspiegel $> 2 \text{ mg/dl}$ war ein Ausschlusskriterium. Es fehlen in dieser Studie die Patienten mit einer höhergradigen Niereninsuffizienz und dadurch höherem Risiko, einen renalen Endpunkt zu erreichen. Außerdem ist anzunehmen, dass bei den Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in ALLHAT kardiovaskuläre eher als renale Endpunkte erreicht wurden. Der nephroprotektive Effekt der ACE-Inhibitoren konnte möglicherweise dadurch nicht voll zur Geltung kommen. Für ALLHAT wurden wesentlich mehr Patienten rekrutiert als für die anderen in der Metaanalyse von Casas et al. ausgewerteten Studien. Dadurch überlagern die Ergebnisse von ALLHAT die der anderen Studien. Schliesslich war ALLHAT nicht als Studie zur Nephroprotektion konzipiert, und die Patienten mit erhöhten Serumkreatininspiegeln wurden bei Eintritt in die Studie nicht als gesondertes Stratum randomisiert. Eine getrennte Auswertung von Endpunkten dieser Patienten ist daher eine Post hoc-Analyse von Subgruppen. Insgesamt dürfen ACE-Inhibitoren als Antihypertensiva der ersten Wahl bei Hypertonikern mit Niereninsuffizienz angesehen werden. Um den Zielblutdruck zu erreichen, ist oft eine Kombinationstherapie erforderlich, selbst bei

Patienten mit hochnormalem Blutdruck (52). Üblicherweise wird ein Diuretikum als zweites Medikament empfohlen, ein Schleifendiuretikum bei Serumkreatininspiegeln > 1.8 mg/dl. Andere Kombinationen, insbesondere mit Calciumantagonisten, kommen aber ebenfalls in Betracht.

Zusammenfassend erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – sowohl Diabetikern als auch Nicht-Diabetikern – vor allem bei gleichzeitiger Proteinurie, die Hochdrucktherapie mit einem ACE-Hemmer oder eventuell mit einem AT1-Blocker zu beginnen und mit weiteren Antihypertensiva zur intensiven Blutdrucksenkung zu kombinieren. Möglicherweise kann die doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Systems durch ACE-Hemmer und AT1-Blocker sowohl den Blutdruck als auch die Proteinurie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz besonders effektiv senken (197). In der Regel sollte aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Gesamtrisikos ein integrativer Therapieansatz (Antihypertensiva, Statine, Plättchenaggregationshemmer usw.) bei Patienten mit Niereninsuffizienz, speziell Diabetikern, gewählt werden (198).

Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft beeinflussen hochdruckbedingte Folgeerkrankungen nach wie vor maßgeblich die Prognose von Mutter und Kind. Im Vergleich zum Ausgangsblutdruck vor der Schwangerschaft kommt es im zweiten Trimenon normalerweise zu einem Abfall des Blutdruckes. Diesem physiologischen Abfall folgt im letzten Trimenon der Schwangerschaft ein Anstieg des Blutdrucks, der entweder zu einer Angleichung an das Ausgangsniveau oder zu einem Überschreiten dieser Blutdruckwerte führt. Es gibt keine einheitliche Definition der Schwangerschaftshypertonie (2, 199, 200). Während früher ein Blutdruckanstieg während des zweiten Trimenons im Vergleich zum ersten Trimenon bzw. zu Blutdruckwerten vor der Schwangerschaft berücksichtigt wurde, wird derzeit eine Definition basierend auf absoluten Blutdruckwerten von ≥ 140 mm Hg systolisch

und/oder ≥ 90 mm Hg diastolisch bevorzugt. Erhöhte Blutdruckwerte müssen durch zwei Messungen an unterschiedlichen Tagen bestätigt werden. Für die Messung des diastolischen Blutdruckes soll die Phase V nach Korotkoff registriert werden, nur bei deren Fehlen („Nullphänomen“) die Phase IV (201).

Eine Blutdruckerhöhung in der Schwangerschaft kann unterschiedlichen Ursachen zugeordnet werden (202). Die **schwangerschaftsunabhängige arterielle Hypertonie** tritt in 1-5% der Schwangerschaften auf und kann die Folge einer vorbestehenden primären oder sekundären Hypertonie sein. Die Diagnose wird gestellt wenn der Blutdruck die üblichen Grenzwerte von ≥ 140 mm Hg systolisch und/oder ≥ 90 mm Hg diastolisch erreicht und die Blutdruckerhöhung vor der Schwangerschaft oder vor der 20. Schwangerschaftswoche nachgewiesen wird. Die Blutdruckerhöhung persistiert normalerweise mehr als 6 Wochen nach der Entbindung. Bei der **schwangerschaftsbedingten Hypertonie** entwickelt sich die Hypertonie nach der 20. Schwangerschaftswoche, und der erhöhte Blutdruck bildet sich normalerweise innerhalb von 6 Wochen post partum zurück. Man unterscheidet zwischen einer **schwangerschaftsbedingten Hypertonie ohne Proteinurie (Gestationshypertonie)** und einer **schwangerschaftsbedingten Hypertonie mit Proteinurie (Präeklampsie, synonym Gestose)**. Als eine signifikante (pathologische) Proteinurie gilt in der Schwangerschaft eine Eiweißausscheidung von ≥ 300 mg/ 24 h. Weiterhin wird abgegrenzt die **schwangerschaftsunabhängige Hypertonie mit erstmaliger Manifestation einer Proteinurie nach der 20. Schwangerschaftswoche (Pfropfpräeklampsie, Syn. Pfropfgestose)** (201). In einigen Fällen kann eine Einschätzung der Hypertonie erst im weiteren Verlauf oder nach der Schwangerschaft erfolgen, so dass die Hypertonie lediglich als **vor der Geburt nicht klassifizierbare Hypertonie** bezeichnet werden kann. Diese Zuordnung wird zunächst empfohlen, falls ein erhöhter Blutdruck erstmalig nach der 20. Schwangerschaftswoche mit oder ohne systemische Manifestationen nachgewiesen wird. Zur endgültigen Klassifizierung ist eine Nachuntersuchung 6 Wochen nach der Entbindung notwendig. Falls sich die Hypertonie zurückgebildet

hat, kann der Fall nachträglich der schwangerschaftsbedingten Hypertonie mit oder ohne Proteinurie zugeordnet werden. Falls die Blutdruckerhöhung anhält, kann von einer schwangerschaftsunabhängigen Hypertonie ausgegangen werden.

Ödeme findet man in bis zu 60% aller normalen Schwangerschaften, so dass deren Nachweis nicht mehr zur Diagnose der Präeklampsie beiträgt. Die Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft, insbesondere die schwangerschaftsbedingte Hypertonie mit oder ohne Proteinurie, können zu Veränderungen des Blutbilds, der Nieren- und Leberfunktion führen, welche die mütterliche und kindliche Prognose beeinträchtigen. Zur Überwachung von Patientinnen mit Bluthochdruck in der Schwangerschaft werden die in Tab. 5 zusammengefassten Basisuntersuchungen empfohlen.

Untersuchung	Kommentar
Hb, Hämatokrit	↑: Hämokonzentration bei Schwangerschaftshypertonie ↓: bei schwerer Hämolyse
Thrombozyten	↓ im Rahmen mikroangiopathischer Prozesse, Verlaufsparemeter bei HELLP
GOT, GPT	Leberbeteiligung, Prognosemarker
LDH	im Rahmen von HELLP Hämolyse, Leberbeteiligung
Kreatinin	Normalerweise ↓ bei Schwangeren, ggf. Kreatininclearance
Harnsäure	↑ bei Schwangerschaftshypertonie, Hinweis auf Schweregrad
Urin-Teststreifen	Falsch positive und falsch negative Befunde möglich, ggf. Quantifizierung im 24-Urin
Proteinurie/24h	> 2g/d engmaschige Überwachung, > 3g/d u.U. Entbindung sinnvoll

Die Mehrzahl der Frauen mit vorbestehender Hypertonie hat während der Schwangerschaft eine leichte bis mittelschwere Hypertonie (140-179/90-109 mm Hg). Das kurzfristige Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen während der Schwangerschaft ist bei diesen Patientinnen gering. Bei Frauen mit essentieller

Hypertonie und normaler Nierenfunktion ist die Prognose für Mutter und Kind gut, so dass eine nicht-medikamentöse Therapie zu erwägen ist. Dies erscheint insbesondere vor dem Hintergrund gerechtfertigt, dass ein Vorteil der pharmakologischen Behandlung für die Prognose der Neugeborenen nicht belegt ist (203,204). In Abhängigkeit von Blutdruck, Schwangerschaftswoche und dem Vorhandensein von zusätzlichen maternalen und fetalen Risikofaktoren kommen verschiedene Maßnahmen wie strenge Überwachung, Einschränkung der Aktivitäten, zeitweise Bettruhe zur Anwendung. Eine normale Kost ohne Salzrestriktion wird empfohlen. Präventive Maßnahmen wie Calcium Supplementation (2g/d) (205), Fischöl Supplementation (206) und die niedrig-dosierte Gabe von Acetylsalicylsäure (207), die zum Ziel hatten, die Inzidenz der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, insbesondere der Präeklampsie, zu reduzieren, haben nicht in reproduzierbarer Weise die erwarteten Vorteile, insbesondere nicht für den Fetus, erzielt. Falls bei Frauen in einer vorherigen Schwangerschaft eine Präeklampsie vor der 28. Schwangerschaftswoche auftrat, wird jedoch Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung ab einer frühen Schwangerschaftswoche angewandt.

Obwohl eine Gewichtsreduktion zu einer Senkung des Blutdrucks bei Nichtschwangeren beitragen kann, wird bei adipösen Frauen eine Gewichtsreduktion während der Schwangerschaft nicht empfohlen, weil bei diesen Patientinnen eine gewichtsreduzierende Diät mit einem erniedrigten Geburtsgewicht und Wachstumsstörungen der Neugeborenen einhergehen kann. Die Wertigkeit einer medikamentösen antihypertensiven Dauertherapie von Schwangeren mit chronischer Hypertonie, insbesondere bei nicht schweren Verlaufsformen, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Es besteht allerdings Einigkeit darüber, dass die medikamentöse Behandlung schwerer Hypertonieformen in der Schwangerschaft notwendig und nützlich ist (208). Obwohl es aus Sicht der Mutter mit arterieller Hypertonie nützlich erscheint, den Blutdruck zu senken, kann die Blutdrucksenkung die uteroplazentare Durchblutung und damit das fetale Wachstum beeinträchtigen (209,210). Die Unsicherheit über den Nutzen der medikamentösen Blutdrucksenkung

bei schwangeren Frauen mit vorbestehender Hypertonie resultiert vor allem aus publizierten Studien, die wegen der geringen Fallzahlen nicht in der Lage waren, eine mäßiggradige Abnahme geburtshilflicher Komplikationen nachzuweisen.

Während die antihypertensive Behandlung zum Ziel hat, das mütterliche Risiko zu senken, dürfen die eingesetzten Substanzen den Fetus nicht gefährden (211, 212). Der Nachweis von systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten über 170 bzw. 110 mm Hg bei einer schwangeren Frau stellt einen Notfall dar und erfordert die stationäre Aufnahme der Patientin. Die medikamentöse Behandlung kann mit Methyldopa oder Nifedipin p.o. eingeleitet werden. Die intravenöse Applikation von Dihydralazin kann nicht mehr als Mittel der ersten Wahl angesehen werden, weil die intravenöse Anwendung des international in der Regel eingesetzten Hydralazins im Vergleich zur intravenösen oder oralen Therapie mit anderen Substanzen mit einer erhöhten Häufigkeit von perinatalen Komplikationen assoziiert war (213). Die Einleitung einer medikamentösen Dauertherapie sollte ausschließlich Aufgabe der Klinik sein, da erst eine stationäre Beobachtung unter kontrollierten Bedingungen die Notwendigkeit einer medikamentösen Blutdrucksenkung ergeben kann. Diese bleibt hinsichtlich der fetalen Entwicklung weiterhin problematisch und sollte daher erst bei anhaltenden Blutdruckwerten > 170/110 mm Hg begonnen werden (214). Bei vorbestehendem Hochdruck oder Pfortkonstellation (präexistente Nierenerkrankung, Diabetes mellitus) soll bereits ab Blutdruckwerten von > 160/100 mm Hg behandelt werden (215). Ziel der Behandlung ist die Blutdrucksenkung auf Werte zwischen 140 - 160/90 - 100 mm Hg.

Zur Langzeittherapie können Alpha-Methyldopa und Beta 1-selektive Beta-Blocker als Mittel der Wahl eingesetzt werden, allerdings sind bei Beta-Blockern Wachstumsstörungen beschrieben worden (216). Calciumantagonisten werden international ebenfalls häufig eingesetzt (217), obwohl ihr Einsatz nicht unumstritten ist. Einerseits sind für Nifedipin und andere Dihydropyridin-Calciumantagonisten embryotoxische und teratogene Effekte im Tierversuch beschrieben worden, so dass

diese Wirkstoffe im 1. Trimenon nicht indiziert sind (218, 219). Andererseits wird Verapamil seit langem bei Schwangeren mit tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen ohne Bekanntwerden von fetalen Schädigungen eingesetzt (220). Allerdings ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Calciumantagonisten und Magnesiumsulfat zu beachten, dass es aufgrund eines Synergismus in seltenen Fällen zu einer abrupten schweren Hypotonie kommen kann (221). ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten sind in der Schwangerschaft aufgrund embryo- und fetotoxischer Effekte kontraindiziert (222). Bei Präeklampsie ist das Plasmavolumen reduziert, so dass Diuretika nicht angewandt werden sollten. Die intravenöse Applikation von Magnesiumsulfat hat sich bei einer Präeklampsie zur Prävention und Behandlung von Krampfanfällen als effektiv erwiesen (223).

Insbesondere nach der 32. Schwangerschaftswoche ist bei einer Präeklampsie und zusätzlichen Warnsymptomen für die Entwicklung einer Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms wie Sehstörungen, Gerinnungsstörungen und Gefährdung des Kindes die vorzeitige Entbindung häufig die kausale Therapie der Wahl. Prinzipiell gelangen alle von der Stillenden eingenommenen Antihypertensiva abhängig von ihrer Plasmaproteinbindung und Lipidlöslichkeit in die Muttermilch, wobei die Konzentrationen der meisten Substanzen gering sind (224). Alpha-Methyldopa und Dihydralazin gelten als Mittel der Wahl in der Stillzeit.

Therapieresistente Hypertonie

Die Hypertonie kann als resistent oder refraktär gegenüber einer Behandlung bezeichnet werden, wenn das angewandte Therapieregime nicht in der Lage ist, den systolischen und diastolischen Blutdruck ausreichend zu senken. Dieses Therapieregime muss aus mindestens drei Antihypertensiva unterschiedlicher Klassen (zwingend ein Diuretikum) und einer Änderung des Lebensstils bestehen. Die Zuweisung zu einem Facharzt mit speziellen Kenntnissen der Hypertonie sollte erwogen werden, da die resistente Hypertonie häufig mit Zielorganschäden verbunden ist.

Es gibt verschiedene Gründe für eine Therapieresistenz (Tab. 6). In Frage kommen auch Fälle von nur scheinbar resistenter Hypertonie, wie sie bei Weißkittelhypertonie oder der Benutzung zu kleiner Blutdruckmanschetten bei großen Armumfängen beobachtet wird. Eine der wichtigsten Ursachen für eine therapierefraktäre Hypertonie ist geringe Therapietreue. In solchen Fällen kann es nützlich sein, falls andere Maßnahmen versagt haben, jegliche antihypertensive Therapie unter enger medizinischer Betreuung abzusetzen. Der Beginn mit einem neuen und einfachen antihypertensiven Therapieregime kann helfen, den Teufelskreis zu durchbrechen.

Tab. 6 : Ursachen für eine therapieresistente Hypertonie

- Unerwartete sekundäre Ursache der Hypertonie
- Nicht ausreichende Therapietreue
- Fortgesetzte Einnahme von Medikamenten, die den Blutdruck steigern
- Unfähigkeit der Lebensstiländerung
- Gewichtszunahme
- Übermäßiger Alkoholkonsum
- Flüssigkeitsüberladung aufgrund :
 - inadäquater diuretischer Therapie
 - progressiver Niereninsuffizienz
 - hoher Kochsalzzufuhr

Behandlung begleitender Risikofaktoren

Zwei Studien – ALLHAT (225) und ASCOT (226) – haben den Nutzen der Statine speziell bei Patienten mit Hypertonie untersucht. Frühere Daten stammen aus hypertensiven Subgruppen anderer randomisierter kontrollierter Lipidsenker-Studien zur Primär- (227, 228) und Sekundärprävention (229-232) und aus der größten Statin-Studie, der Heart Protection Study (HPS) (233) an über 20 000 Patienten, meist mit manifesten Gefäßerkrankungen.

In der HPS waren 41% der Patienten Hypertoniker, in der PROSPER Studie (234) hingegen 62 % der älteren Patienten. Diese Studie, ebenso wie HPS, umfasste hauptsächlich Patienten mit manifester Gefäßerkrankung. Subgruppenanalysen der Hypertoniker aus diesen Studien zeigen, daß der Nutzen der Lipidsenkung vor allem mit Statinen, nämlich Vermeidung schwerer koronarer Ereignisse, bei Hypertonikern und Normotonikern ähnlich war. Angesichts der eingeschränkten epidemiologischen Assoziation zwischen Serumcholesterin und Schlaganfallrisiko (235) war der Befund überraschend, dass in den Statin-Studien das Schlaganfall-Risiko durchschnittlich um 15 bzw. 30 % bei Primär- bzw. Sekundärprävention reduziert war (236).

ALLHAT verglich den Effekt von Pravastatin 40 mg/d mit der üblichen Behandlung bei über 10.000 Hypertonikern, von denen 14% manifeste Gefäßerkrankungen hatten (225). Der unterschiedliche Effekt von Pravastatin auf Gesamt- und LDL-Cholesterin (11 und 17%) war geringer als erwartet aufgrund ausgedehnter Statin-Medikation in der Gruppe mit konventioneller Therapie und war mit mäßiger, nicht signifikanter 9 % Senkung tödlicher koronarer Ereignisse und nicht tödlicher Herzinfarkte assoziiert, sowie mit einer 9 % Reduktion tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle. Die Gesamtleblichkeit, der primäre Studienendpunkt, war unverändert (225). ASCOT hingegen mit ebenfalls über 10 000 Hypertonikern (226) zeigte einen hochsignifikanten kardiovaskulären Nutzen von 10 mg/d Atorvastatin vs. Plazebo bei Patienten mit Gesamt-Cholesterin < 6.5 mmol/l (36% Reduktion des primären Endpunkts, aller koronarer Ereignisse und nicht tödlicher Herzinfarkte, und 27 %

Reduktion tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle). Dieser offensichtliche Unterschied zwischen ALLHAT und ASCOT beruht wahrscheinlich auf der ausgeprägteren Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins in den aktiv behandelten Gruppen in ASCOT. Die Empfehlungen zur Lipidsenkung lassen sich in solche für die Sekundär- und die Primärprävention unterteilen.

Sekundärprävention. Aufgrund der HPS Ergebnisse (233) sollten alle Patienten bis zum Alter von mindestens 80 Jahren mit einem Gesamt-Cholesterin > 3.5 mmol/l (135 mg/dl) und aktiver koronarer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankung oder Zustand nach ischämischem Insult ein Statin erhalten. Aufgrund der hohen koronaren Ereignisrate bei vielen Typ 2 Diabetikern (233) und der hohen kurz- und langfristigen Letalität dieser Patienten (237) sollte ein Typ 2 Diabetes nach dem 50. Lebensjahr oder mit mindestens 10-jähriger Erkrankungsdauer als „KHK-Risiko-Äquivalent“ hinsichtlich der Lipidsenkung betrachtet und daher sekundärpräventiv behandelt werden (238). Sonstige Typ 2 Diabetiker sollten eine Primärprävention erhalten. Die Therapie sollte auf eine Senkung des Gesamt- bzw. LDL-Cholesterins um 30 bzw. 40% titriert werden, bzw. auf Werte < 4.0 mmol/l (155 mg/dl, Gesamtcholesterin) und < 2.0 mmol/l (77 mg/dl, LDL-Cholesterin), wobei jeweils die größere Reduktion anzustreben ist.

Primärprävention. Statine sollten entsprechend dem kardiovaskulären Gesamtrisiko eingesetzt werden (s. oben). Randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien zeigten signifikante Vorteile der Statintherapie bei erwachsenen Normotonikern und Hypertonikern bereits bei geschätztem mittlerem koronarem 10-Jahresrisiko von 6 % (228). In verschiedenen europäischen Ländern liegt bei der Mehrheit der über 40-jährigen das KHK-Risiko ≥ 6 %. Weder von der Konzeption noch der Finanzierbarkeit erscheint daher die Behandlung aller Personen mit diesem oder größerem Risiko sinnvoll. HPS (233) umfaßte nur 1% Hypertoniker *ohne* kardiovaskuläre Vorgeschichte, aktive Gefäßerkrankung und/oder Diabetes. Die Studie ist daher keine ausreichende Basis für Empfehlungen zur kardiovaskulären Primärprävention bei Hypertonikern. Aufgrund der ASCOT-Befunde (226) und anderer vorliegender

Studiendaten (228) erscheint die Statin-Behandlung aller bis 80-jährigen Patienten sinnvoll bei einem Gesamt-Cholesterin > 3.5 mmol/l (135 mg/dl) und geschätztem kardiovaskulärem 10-Jahres-Risiko von ≥ 20 % (s. oben).

Die Zielwerte entsprechen denen bei Sekundärprävention. Die weitaus meisten Patienten können die empfohlenen Gesamt-Cholesterin- oder LDL-Cholesterin-Zielwerte mit ausreichender Statin-Dosierung und nicht-pharmakologischen Maßnahmen erreichen. Wenn diese Zielwerte nicht erreicht werden oder wenn HDL-Cholesterin bzw. Triglyzeride pathologisch bleiben trotz normalisierter LDL-Werte, können Stoffwechselexperten hinsichtlich der Indikation für Fibrate oder anderer Therapien hinzugezogen werden. Möglicherweise ist bei diesen Patienten, ebenso wie bei vielen Typ 2 Diabetikern mit typischerweise erniedrigtem HDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzeriden, ein Fibrat dem Statin vorzuziehen. Vorbehaltlich weiterer Daten sollten jedoch Statine in angemessener Dosierung auch bei diesen Patienten die Mittel der ersten Wahl sein.

Hemmung der Plättchenaggregation

Insbesondere für niedrig dosiertes Aspirin wurde gezeigt, dass die Hemmung der Thrombozytenaggregation das Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt bei Patienten mit vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen oder hohem kardiovaskulären Risiko senkt.

Erkenntnisse zu Vor- und möglichen Nachteilen von niedrig dosiertem Aspirin für hypertensive Patienten ergeben sich vor allem aus der HOT-Studie (48). Diese Studie zeigte eine signifikante, 15%ige Reduktion größerer kardiovaskulärer Ereignisse und eine 36%ige Reduktion von akuten Herzinfarkten durch Aspirin. Eine signifikante Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit ließ sich in der HOT-Studie zwar nicht nachweisen, jedoch war das Risiko für intrazerebrale Blutungen nicht erhöht.

Allerdings waren die Vorteile der Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin begleitet von einer 65%igen Erhöhung des Risikos von grösseren Blutungskomplikationen. Subgruppenanalysen der HOT-Studie (239)) lassen erkennen, welche Hypertoniker wahrscheinlich mehr Vor- als Nachteile haben. Patienten mit einem Serumkreatinin $> 115 \mu\text{mol/l}$ ($> 1,3 \text{ mg/dl}$) hatten eine signifikant größere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und Myokardinfarkte (-13 und -7 Ereignisse / 1000 Patienten-Jahre), während das Blutungsrisiko nicht signifikant erhöht war (1-2 Blutungen / 1000 Patienten-Jahre). Außer Hypertonikern mit erhöhtem Serumkreatinin profitierten auch diejenigen Hypertoniker von einer Therapie mit Aspirin, die bei Studienbeginn ein höheres kardiovaskuläres Risiko und höhere systolische oder diastolische Blutdruckwerte hatten (Vorteil, -3.1 bis -3.3 kardiovaskuläre Ereignisse; Nachteil, 1.0 bis 1.4 Blutungen / 1000 Patienten-Jahre).

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine definitive Empfehlung zur Verwendung von niedrig dosiertem Aspirin für hypertensive Patienten mit einem moderat erhöhten Serumkreatinin gegeben werden kann. Die Gabe von niedrig dosiertem Aspirin kann auch für Hypertoniker über 50 Jahre mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko oder besonders hohen Blutdruckwerten erwogen werden. Es muss betont werden, dass die Vorteile von Aspirin bei Patienten mit sehr guter Blutdruckkontrolle beobachtet wurden (praktisch alle Patienten in der HOT-Studie hatten einen diastolischen Blutdruck $\leq 90 \text{ mm Hg}$) und es ist denkbar, dass die gute Blutdruckeinstellung dafür verantwortlich war, dass eine Zunahme an intrazerebralen Blutungen vermieden wurde. Daher sollte Aspirin nur eingesetzt werden, wenn eine angemessene Blutdruckkontrolle erreicht wurde.

Kontrolle der Stoffwechseleinstellung bei Diabetes mellitus

Das kardiovaskuläre Risiko ist erhöht, wenn die Konzentrationen von Glucose (Nüchternwert) und HbA1c nur geringfügig über dem Normbereich liegen (240-242). Man darf daher eine Verminderung des Risikos erwarten, wenn die Stoffwechseleinstellung bei Diabetes mellitus verbessert wird. Bei Typ 1 Diabetes reduziert eine strikte Stoffwechseleinstellung (HbA1c 7%) im Vergleich zu einer weniger intensiven Behandlung (HbA1c 9%) die Häufigkeit und die Progression mikrovaskulärer Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie), obwohl makrovaskuläre Komplikationen unbeeinflusst bleiben (243). Auch bei Typ 2 Diabetikern wirkt sich eine strikte Stoffwechselkontrolle vor allem auf mikrovaskuläre Komplikationen aus (242). Es besteht eine direkte Beziehung zwischen diesen Komplikationen und dem mittleren HbA1c-Wert. Es gibt jedoch keinen Schwellenwert für HbA1c, bei dessen Unterschreitung das Risiko nicht weiter abnimmt. Die Zielwerte für die Stoffwechseleinstellung sind für die Plasmaglukose im Nüchternzustand ≤ 6.0 mmol/l (110 mg/dl) und $\leq 6.5\%$ für HbA1c.

Nachuntersuchungen

Grundsätzlich hängt die Häufigkeit von Nachuntersuchungen vom Gesamtrisiko und von der Höhe des Blutdrucks des Patienten ab. Ist das Therapieziel erreicht, einschliesslich der Kontrolle anderer Risikofaktoren und des Zielblutdrucks, kann die Häufigkeit der Nachuntersuchungen erheblich reduziert werden. Insbesondere gilt dies, wenn Blutdruckselbstmessungen durchgeführt werden. Neue Technologien wie die Teleübertragung häuslich gemessener Blutdruckwerte zum Arzt können möglicherweise Folgeuntersuchungen effektiver gestalten.

Patienten mit niedrigem Risikoprofil und gering ausgeprägter Erhöhung des Blutdruckes (hoch normale oder leichte Hypertonie), die mit Hilfe eines einzigen Medikamentes behandelt werden, können durchaus nur alle 6 Monate

nachuntersucht werden. Es ist wichtig, dass Patienten, die noch keine antihypertensive Medikation einnehmen, sich regelmäßig zu Nachfolgeuntersuchungen einfinden, um die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. In komplizierten Fällen sollten die Patienten in kürzeren Intervallen vom Arzt gesehen werden. Wenn das therapeutische Ziel einschließlich der Kontrolle des Blutdruckes nicht innerhalb von 6 Monaten erreicht wurde, sollte der Arzt eine Überweisung an einen Hypertoniespezialisten in Erwägung ziehen. Die antihypertensive Therapie ist grundsätzlich eine lebenslange Therapie. Das Aussetzen einer Therapie durch die Patienten, die zuvor korrekt als hypertensiv diagnostiziert wurden, wird früher oder später zu einem erneuten Blutdruckanstieg führen. Dennoch ist es durchaus möglich, nach einer ausreichend langen Zeit der Blutdruckkontrolle, einen Versuch zu unternehmen, die antihypertensive Therapie vorsichtig schrittweise im Bezug auf Anzahl und Dosierung zu reduzieren. Dies ist insbesondere vielversprechend bei Patienten, die eine Änderung des Lebensstils erfolgreich herbeigeführt haben. Es muss betont werden, dass solche Versuche einer „step-down“ Therapie unbedingt durch eine sorgfältige fortgesetzte Überwachung des Blutdruckes begleitet werden müssen.

Implementierung von Leitlinien: Schließen der Lücke zwischen Expertenempfehlungen und schlechter Blutdruckkontrolle in der täglichen ärztlichen Praxis

Trotz massiver Anstengungen, die Hypertonie zu diagnostizieren und zu behandeln, ist diese Erkrankung weltweit die führende Ursache für kardiovaskuläre Morbidität und Letalität geblieben. Die Zielblutdruckwerte werden selten erreicht (244, 245), und es wäre höchst wünschenswert, diese unbefriedigende Situation zu verbessern. Auf dem Gebiet der Hypertonie gibt es eine steigende Zahl klinischer Studien, die erlauben, Leitlinien zu formulieren und damit eine effektivere Strategie für Diagnose und Behandlung zu ermöglichen. Die Verfügbarkeit von Leitlinien sollte nicht nur Klinikern helfen, in der täglichen Praxis Entscheidungen zu treffen, sondern auch die

Verantwortlichen des Gesundheitssystems in allen Ländern aufmerksam machen auf kritische Punkte, die beachtet werden müssen, um die Blutdruckbehandlung zu verbessern. Leider deuten bisherige Erfahrungen darauf hin, dass der Einfluß von Leitlinien auf die tägliche klinische Praxis gering ist. Vielfältige Massnahmen sind notwendig, um Leitlinien erfolgreich im implementieren. Dies reicht von einer möglichst weiten Verbreitung der Empfehlungen bis hin zu Schulungsprogrammen in einzelnen Praxen. Eine Beteiligung aller Berufsgruppen des Gesundheitswesens ist notwendig. Dies reicht von Verantwortlichen in der Regierung bis zum einzelnen Arzt. Die breite Akzeptanz dieser Leitlinien durch behandelnde Ärzte und ihre Patienten ist unabdingbare Voraussetzung, um in der täglichen Praxis die Prognose hypertensiver Patienten zu verbessern.

Literatur

CT, kontrollierte Studie; GL, Leitlinien; MA, Metaanalyse; OS, Beobachtungsstudie; RT, randomisierte Studie; RV, Review.

- 1 Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/ International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11:905–918. GL
- 2 Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183. GL
- 3 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–1053. GL
- 4 Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Shortterm reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827–839. MA
- 5 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765–774. MA
- 6 Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913. MA
- 7 Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001; 10:190–192. RV
- 8 Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38:827–832.
- 9 O'Rourke MF. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:1901–1915. OS
- 10 Millar JA, Lever AF, Burke A. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17:1065–1072. OS
- 11 Franklin S, Khan SA, Wong DA, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100:354–360. OS

- 12 Franklin S, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245–1249. OS
- 13 Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:673–680. OS
- 14 SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255–3264. RT
- 15 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757–764. RT
- 16 Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27:37–42. RV
- 17 Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46:1594–1600. OS
- 18 Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10:223S–229S.
- 19 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823– 2828. OS
- 20 Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk–benefit prediction guide. *Brit Med J* 2000; 320:709–710. OS
- 21 Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356–362. OS
- 22 Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81:40–46. OS
- 23 Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21:365–370. OS

- 24 Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Carratelli L, Mancini M, Motolese M, et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16:240–251. OS
- 25 Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J* 1998; 19:1197–1207. OS
- 26 Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. *Brit Med J* 1997; 315:722–729. OS
- 27 Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29:49–56. OS
- 28 Pocock SJ, Cormack VMc, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *Brit Med J* 2001; 323:75–81. OS
- 29 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987-1003. OS
- 30 Simpson FO. Guidelines for antihypertensive therapy: problems with a strategy based on absolute cardiovascular risk. *J Hypertens* 1996; 14:683–689.
- 31 Zanchetti A. Antihypertensive therapy. How to evaluate the benefits. *Am J Cardiol* 1997; 79:3–8.
- 32 Franklin SS, Wong ND. Cardiovascular risk evaluation: an inexact science. *J Hypertens* 2002; 20:2127–2130.
- 33 Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286– 288.
- 34 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–684. RT
- 35 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *J Hypertens* 2001; 19:1149– 1159. OS

- 36 Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218–225. RT
- 37 Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363–369. RV
- 38 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391–397. OS
- 39 Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2:702–706. OS
- 40 Yikona JI, Wallis EJ, Ramsay LE, Jackson PR. Coronary and cardiovascular risk estimation in uncomplicated mild hypertension. A comparison of risk assessment methods. *J Hypertens* 2002; 20:2173–2182. OS
- 41 Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307–1314. OS
- 42 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041. RT
- 43 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153. RT
- 44 Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61:1086–1097. RT
- 45 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291–1297. OS
- 46 Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976–980. RT

- 47 Zanchetti A, Hansson L, Ménard J, Leonetti G, Rahn K, Warnold I, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:819–825. OS
- 48 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. 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: 1755–1762. RT
- 49 Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464. RV
- 50 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967–1975. RT
- 51 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997. RT
- 52 Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099–2110. RV
- 53 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS 38. *Brit Med J* 1998; 317:703–713. RT
- 54 Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797–804. RT
- 55 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 MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253–259. RT
- 56 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 independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645–652. RT

- 57 Adler AL, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Brit Med J* 2000; 321:412–429. OS
- 58 Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754–762. CT
- 59 Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342–351. CT
- 60 Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252. MA
- 61 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors. *Brit Med J* 1994; 309:901–911. OS
- 62 Primates P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37:187–193. OS
- 63 Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5:71–77.
- 64 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *Brit Med J* 1985; 291:97–104. RT
- 65 The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3:379–392. RT
- 66 Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139–142. MA
- 67 The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283:3244–3254. GL
- 68 Tonstad S, Farsang C, Kläne, Lewis K, Manolis A, Perrouhoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 947–956. RT

- 69 Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2:159–170. RV
- 70 Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27:1033–1039. OS
- 71 Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1:647–651. RT
- 72 Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347–362. OS
- 73 Reid CM, Dart AM, Dewar EM, Jennings GL. Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects. *J Hypertens* 1994; 12:291–301. OS
- 74 Puddey IB, Parker M, Beilin LJ, Vandongen R, Masarei JR. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension* 1992; 20:533–541. OS
- 75 Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839–846. RT
- 76 Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328:533–537. OS
- 77 Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15:567–569. RV
- 78 Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33 (suppl):S484–S492. RV
- 79 Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure – sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13: 1229–1233. RV
- 80 Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (suppl):42S–45S. RV
- 81 Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomised controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl 2): 643S–651S. MA

- 82 Beckmann SL, Os I, Kjeldsen SE, Eide IK, Westheim AS, Hjermann I. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 704–711. OS
- 83 Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Brit Med J* 1986; 293:1468–1471. RT
- 84 Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32:710–717. RT
- 85 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10. RT
- 86 Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14:809–811.
- 87 Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298. MA
- 88 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872. MA
- 89 Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Van Hoof R, Amery A. A metaanalysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10:1103–1109. MA
- 90 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761–767. MA
- 91 Lithell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21; 875–886. RT
- 92 Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869. RT
- 93 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; 345:851–860. RT

- 94 Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870–878. RT
- 95 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu 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; 106:2422–2427. RT
- 96 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; 276:785–791. RT
- 97 National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129–1133. RT
- 98 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999; 354: 1751–1756. RT
- 99 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; 356:359–365. RT
- 100 Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A for the VHAS investigators. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15:1337–1344. RT
- 101 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; 356:366–372. RT
- 102 Black HR, Elliot WJ, Grandist G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073–2082. RT
- 103 Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21:1055–1076. MA

- 104 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; 317:713–720. RT
- 105 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; 353:611–616. RT
- 106 Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583–592. RT
- 107 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356:1955–1964. MA
- 108 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. 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. MA
- 109 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; 366:895-906. RT
- 110 Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113:1213-1225. RT
- 111 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; 359:995–1003. RT
- 112 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; 363:2022-2031. RT
- 113 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; 363:2049-2051. RT

- 114 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; 36:1218-1226.RT
- 115 Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-1553.MA
- 116 Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens* 2006;24:2131-2141.MA
- 117 Jennings GL, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhäger WH (editors). *Handbook of Hypertension, Vol 18: Assessment of hypertensive organ damage*. Amsterdam: Elsevier; 1997, pp. 184–229. MA
- 118 Schmieder RE, Schlaich MF, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1998). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:564–569. MA
- 119 Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18:1465–1475. RT
- 120 Terpstra WL, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van der Veur E, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303–309. RT
- 121 Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104:1248–1254. RT
- 122 Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study [abstract]. *J Hypertens* 2001; 19 (suppl 2): S92 . RT

- 123 Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, et al. on behalf of the CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20:2293–2300. RT
- 124 Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, et al. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005;23:1091-1098. RT
- 125 Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:2037–2042. RT
- 126 Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19:1167–1176. RT
- 127 Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20:1855–1864. RT
- 128 Perlini S, Muiesan ML, Cuspidi C, Sampieri L, Trimarco B, Aurigemma GP, et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation* 2001; 103:678–683. OS
- 129 Levy D, Salomon M, D’Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786–1793. OS
- 130 Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615–1621. RT
- 131 Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091–1095. OS
- 132 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48–54. OS
- 133 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510. RT

- 134 Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu 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; 16:1667–1676. RT
- 135 Simon A, Gariépy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949–2954. RT
- 136 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438–443. RT
- 137 Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919–925. RT
- 138 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807-2812. RT
- 139 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: 1879–1886. RT
- 140 Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453-1458. MA
- 141 Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10. MA
- 142 Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207. MA
- 143 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202:1028–1034. RT
- 144 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213:1143–1152. RT

- 145 Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancina G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5:93–98. OS
- 146 Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancina G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133–1137. OS
- 147 Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288:2421–2431. RT
- 148 Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285:2719–2728. RT
- 149 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793–796. MA
- 150 Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16: 1237–1245. CT
- 151 Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823–1829. CT
- 152 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; 288:1491–1498. RT
- 153 Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20:1297–1302. OS
- 154 Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Int Med* 1999; 159:2004–2009. RT
- 155 Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11:821–827. RV

- 156 Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374–381. RV
- 157 Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403–418. RV
- 158 Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309–317. OS
- 159 Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17:1247–1251. OS
- 160 Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304–310. RV
- 161 Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27:2033–2039. OS
- 162 Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413–1418. MA
- 163 Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988; 11:246–251. OS
- 164 Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:798–802. RV
- 165 Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:164–173. RV
- 166 Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481–486
- 167 Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:287–294. RV
- 168 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Brit Med J* 1982; 285:685–688. RT

- 169 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456–1462. RT
- 170 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; 359:1004–1010. RT
- 171 Lindholm LH, Dahlöf B, Edelman JM, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Hecht Olsen M, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2004; 362:619-620. RT
- 172 Rahn KH. The role of calcium antagonists in patients with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1208-1213. RV
- 173 Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952-1961. RT
- 174 PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin Med J* 1995; 108:710–717. RT
- 175 International Society of Hypertension statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21:665–672. GL
- 176 Flack JM, Neaton J, Grimm R Jr, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995; 92:2437–2445. OS
- 177 Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (suppl I): I13–I18. OS
- 178 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff 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; 290:2805-2816. RT
- 179 Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335–371. MA

- 180 Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of betablocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18: 560–565. MA
- 181 Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90:2056–2069. RV
- 182 Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273:1450–1456. MA
- 183 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717. RT
- 184 Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321. RT
- 185 Zanchetti A. What have we learned and what haven't we from clinical trials on hypertension? In: Laragh JH, Brenner BM (editors): *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, pp. 2509–2529. RV
- 186 McInnes GT. Size isn't everything. ALLHAT in perspective. *J Hypertens* 2003; 21:459–461.
- 187 Williams B. Treating hypertension: it is not how you start but where you end that matters. *J Hypertens* 2003; 21:455–457.
- 188 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355:1582–1587. RT
- 189 Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–1675. RT
- 190 Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine in Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1107–1114. RT

- 191 Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23:3–9. RV
- 192 Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18. OS
- 193 Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1:33–42. OS
- 194 Go AS, Chertow GM, Fan D, Mc Culloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305. OS
- 195 Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354:131-140. RT
- 196 Casas JP, Chua W, Lukogeorgakis 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;366:2026-2033. MA
- 197 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin- converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117–124. RT
- 198 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393. RT
- 199 National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691-1712. GL
- 200 Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000 October;183(4):787-792. GL
- 201 Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van AA, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20:IX-XIV. GL
- 202 Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997;157:715-725. GL

- 203 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:960-966.RT
- 204 Gruppo di Studio Iperensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718-722.RT
- 205 Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001059.RV
- 206 Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382-395.MA
- 207 Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000492.RV
- 208 Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:221-258.RV
- 209 de Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000;355:81-82.
- 210 von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000 ;355:87-92.MA
- 211 Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.GL
- 212 Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209-215.GL
- 213 Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von DP. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *Brit Med J* 2003;327:955-960.MA
- 214 Kyle PM, Redman CW. Comparative risk-benefit assessment of drugs used in the management of hypertension in pregnancy. *Drug Saf* 1992;7:223-234.RV
- 215 NIH: National High Blood Pressure Education Program - Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH publication No. 00- 3029, 2000. 2000.GL
- 216 Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:15-26.RV

- 217 Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *Brit Med J* 1999;318:1332-1336.RV
- 218 Ismail AA, Medhat I, Tawfic TA, Kholeif A. Evaluation of calcium-antagonist (Nifedipine) in the treatment of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;40:39-43.RT
- 219 Sibai BM, Barton JR, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:879-884.RT
- 220 Marlettini M, Crippa S, Morselli-Labate A, Contarini A, Orlandi C. Randomized comparison of calcium antagonists and beta-blockers in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Curr Ther Res* 1990;45, 684-694.RT
- 221 Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B. et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:153-63.CT
- 222 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-251.CT
- 223 Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890.RT
- 224 Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:85-95.RV
- 225 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998–3007. RT
- 226 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. for the ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT:LLA). *Lancet* 2003; 361: 1149–1158. RT
- 227 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301–1307. RT
- 228 Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels:

- results of AFCAPS/Tex- CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615–1622. RT
- 229 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–1389. RT
- 230 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009. RT
- 231 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–1357. RT
- 232 Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410–418. RT
- 233 Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7–22. RT
- 234 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630. RT
- 235 Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647–1653. MA
- 236 Crouse JR, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998; 138:11–24. MA
- 237 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229–234. OS
- 238 Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 2001; 285:2486–2497. GL
- 239 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2301–2307. RT

- 240 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45:1289–1298. RT
- 241 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21:360–367. OS
- 242 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–853. RT
- 243 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977–986. RT
- 244 Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres, et al. Hypertension treatment and control in five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-17.
- 245 Meisinger C, Heier M, Völzke H, Löwel H, Mitusch R, Hense HW, et al. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens* 2006;24:293-299