

LEITLINIEN ZUR DIAGNOSTIK UND 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 Leitlinie 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 dem einzelnen Arzt oder Ärztin 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 (1). Diese Leitlinien gründeten sich auf die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie der International Society of Hypertension (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, 4).

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 Meta-Analysen 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, Meta-Analysen 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).

Box 1 Erstellung der Leitlinien

1. Die Leitlinien sind auf der Grundlage der bestmöglichen wissenschaftlichen Evidenz verfasst worden. Es sind für die Erstellung der Leitlinien elektronische Datenbanken, Übersichtsarbeiten, Fachzeitschriften sowie andere Leitlinien verwendet worden. Bei der Erstellung der Leitlinien ist der Grundsatz verfolgt worden, dass die Leitlinien nicht nur verordnenden Charakter haben, sondern eine erzieherische und ausbildende Wirkung haben sollten.
2. Für die Verfassung der Leitlinien sind in der Regel große randomisierte Kontrollstudien und Metanalysen herangezogen worden. Wo es notwendig gewesen ist, sind auch andere wissenschaftliche Quellen verwendet und in die Leitlinien miteinbezogen worden. Alle Quellen sind im Bild- und Literaturverzeichnis angegeben.

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 (5). Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie waren in diesen Studien nicht eingeschlossen. Die Auswertung von Beobachtungsdaten aus den 70er- und 80er Jahren (6) sowie der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts (7) konnte jedoch aufzeigen, dass beide (systolischer und diastolischer Blutdruck) einen engen kontinuierlichen Zusammenhang 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 (8).

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 (9). Dieses Phänomen kommt durch Veränderungen der Blutgefäße zustande (10).

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 (11 – 14). Diese Studien zeigten, dass, bezogen auf die Höhe des systolischen Blutdruckes, der diastolische Blutdruck invers mit kardiovaskulärem Risiko assoziiert ist. Andererseits konnte in der größten Meta-Analyse, 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 (7). Es zeigte sich jedoch auch in dieser Meta-Analyse, dass die Bedeutung des Pulsdruckes für das kardiovaskuläre Risiko nach dem 55. Lebensjahr zunimmt.

Die Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, welche eine Behandlung sowohl der isolierten systolischen Hypertonie als auch die Behandlung der diastolischen Hypertonie (5) belegen, zeigen, dass in der Praxis beide (systolischer und diastolischer Blutdruck) als Maßgabe für die Behandlung benötigt werden. 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 (17): 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 (18). 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 „noch 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 (mittel)	160-179	100-109
Stufe 3 Hypertonie (stark)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Wenn die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte eines Patienten in verschiedene Kategorien fallen, dann gilt die höhere Kategorie. Isolierte systolische Hypertonie kann man auch nach systolischen Blutdruckwerten einstufen (Stufe 1,2,3) wie oben aufgeführt, wenn die diastolischen Werte < 90 sind.

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 (19, 20, 21). Diese Überlegungen haben dazu geführt, dass die Behandlungsnotwendigkeit für erhöhte Plasma-Cholesterinwerte 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 (3, 4, 22).

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 (23). Obwohl die Schlussfolgerungen aus den Daten dieser Studie im Allgemeinen auf die europäische Bevölkerung angewendet werden können (24), sind für andere Populationen „Rekalibrierungen“ notwendig (25). Abschätzungen des kardiovaskulären Risikos für die europäische Bevölkerung insbesondere unter Beachtung des Blutdruckes werden jedoch zunehmend

verfügbar (26 – 32). Die kürzlich 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 (33). 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 (34, 35). Diese Schwierigkeit lässt sich umgehen, indem man die Behandlungsnotwendigkeit für alle Personen projiziert auf das 60. Lebensjahr berechnet (3, 4). 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 (26).

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 noch-normalem Blutdruck zu beschreiben. Die Bezeichnungen niedriges, moderates, hohes oder sehr hohes zusätzliches 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) (23) oder eines absoluten Risikos für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung von weniger als 4 %, 4-5 %, 5-8 % bzw. über 8 % (SCORE-Projekt) abzuschätzen (33). Diese Kategorien können auch als Indikatoren des relativen Risikos benutzt werden (35, 36). 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 therapeutische Entscheidungen.

Tab. 2

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	Schwach erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Hohes Risiko
1-2 Risikofaktoren	Schwach erhöhtes Risiko	Schwach erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Sehr hohes Risiko
3 oder mehr Risikofaktoren oder Endorganschäden 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.

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 $>5,2$ mmol/l, >200 mg/dl*, oder LDL-Cholesterin $> 3,4$ mmol/l, >130 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) • hs C-reaktives Protein ≥ 2 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Linksseitige ventrikuläre Hypertrophie (Elektro-Kardiogramm: Sokolow-Lyons >38 mm; Cornell >2440 mm²ms; Echo-Kardiogramm: LVMI M ≥ 125, W ≥ 110 g/m²) • Hinweis durch Ultraschalluntersuchung auf Arterienwandverdickung (Karotid IMT $\geq 0,9$ mm) 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) • Microalbuminuria (30-300 mg/24h; Albumin-Kreatin-Quotient M ≥ 22, W ≥ 31 mg/g; M $\geq 2,5$, W 3.5 mg/mmol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern-Blutzucker >7.0 mmol/l (126 mg/dl) • Postprandiale Blutzuckerwerte > 11.1 mmol/l und $>(200$ 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 - CABG - Chronische 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 = linksventrikuläre Maßeinheit; IMT = Intima Media Dicke. *Niedrigere Werte des Gesamtcholesterins and LDL Cholesterins sind dafür bekannt, das erhöhte Risiko abzugrenzen, aber sie wurden in dieser Stratifikation nicht berücksichtigt.

Übergewicht ist als abdominelles Übergewicht definiert. Damit wird der abdominalen Fettleibigkeit als wichtigem Kriterium des metabolischen Syndroms Rechnung getragen (37).

1. 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 (33, 38, 39).

2. Die Mikroalbuminurie fällt unter die Kategorie Endorganschaden. Die Proteinurie hingegen wird als Zeichen einer bestehenden Nierenerkrankung (Begleiterkrankung) kategorisiert.
3. Eine leichte Erhöhung der Serum-Kreatininkonzentration (107 – 133 µmol/l, entsprechend 1,2 bis 1,5 mg/dl) wird als Zeichen der Endorganschädigung betrachtet. Ein weiterer Anstieg des Serum-Kreatinins (mehr als 133 µmol/l = 1,5 mg/dl) wird als manifeste Nierenerkrankung (Begleiterkrankung) gewertet (39, 40).
4. 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 (41). Darüber hinaus zeigt es eine enge Assoziation mit dem metabolischen Syndrom (42). Die Wertigkeit des CRP ist im klinischen Alltag jedoch häufig durch falsch positive Befunde limitiert, welche z. B. durch interkurrente Infekte oder Entzündungen anderer Genese als vaskulärer Genese entstehen.
5. 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 (43). 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 (44). Dabei sollte allerdings beachtet werden, dass die Ermittlung des kardiovaskulären Risikos große Limitierungen aufweist (36). So ist die korrekte Erfassung von Endorganschäden davon abhängig, wie detailliert auf diese Schäden hin untersucht wird (45). Siehe dazu die Diskussion Diagnostik von Endorganschäden.

Diagnostik der Hypertonie

Die diagnostischen Verfahren sollen:

- Die Höhe des Blutdruckes bestimmen
- Sekundäre Ursachen der Hypertonie identifizieren oder ausschließen
- Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko durch Suche nach anderen Risikofaktoren, Endorganschäden und Begleiterkrankungen festlegen (46).

Der Ablauf der Diagnostik umfasst:

1. Wiederholte Messungen des Blutdruckes
2. Anamnese
3. Körperliche Untersuchung
4. Laboruntersuchungen und apparative Diagnostik. Ein Teil dieser Diagnostik sollte routinemäßig bei allen Patienten stattfinden, ein weiterer Teil ist sinnvoll und sollte breit eingesetzt werden (zumindest in den hochentwickelten Gesundheitssystemen Europas), andere weiterführende Untersuchungen sind spezifischen Fragestellungen vorbehalten.

Blutdruckmessung

Der arterielle Blutdruck ist durch eine große Schwankungsbreite gekennzeichnet (47). Dies trifft sowohl für Schwankungen innerhalb eines Tages als auch im Vergleich verschiedener Tage zu. Es ist deshalb notwendig, dass die Diagnose der Hypertonie auf mehreren Blutdruckmessungen, die bei unterschiedlichen Gelegenheiten durchgeführt wurden, beruht. Ist der Blutdruck nur leicht erhöht, sollten diese wiederholten Messungen über mehrere Monate hindurch vorgenommen werden. Nicht selten wird dabei ein Rückgang auf normale Blutdruckwerte beobachtet. Sind die Blutdruckerhöhungen ausgeprägter, werden bei den Patienten bereits Endorganschäden festgestellt oder aber besteht ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko, müssen die wiederholten Blutdruckmessungen über einen kürzeren Zeitraum, d.h. innerhalb von Wochen bzw. Tagen erfolgen. Der Blutdruck kann vom behandelnden Arzt oder geschulten Personal in der Praxis bzw. in der Klinik (Praxisblutdruck), vom Patienten selbst zu Hause oder automatisch über eine Zeit von 24 Stunden gemessen werden. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Blutdruckmessmethoden sind kürzlich detailliert dargestellt worden (48). Im Folgenden sind die

Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe der European Society of Hypertension zusammenfassend dargestellt.

Box 2 Anleitung zur Blutdruckmessung

Beim Blutdruckmessen sollte Folgendes beachtet werden:

- Lassen Sie den Patienten ein paar Minuten in einem ruhigen Raum Platz nehmen, bevor Sie mit dem Blutdruckmessen beginnen.
- Nehmen Sie mindestens zwei Messungen im Abstand von 1-2 Minuten vor und weitere Messungen, wenn die ersten beiden sehr unterschiedlich ausfallen.
- Nehmen Sie eine Standardmanschette (12-13 cm breit und 35 cm lang); aber haben Sie für dicke beziehungsweise dünne Arme eine größere und eine kleinere Manschette zur Verfügung. Nehmen Sie die kleinere Manschette für Kinder.
- Legen Sie die Manschette, unabhängig von der Position des Patienten, auf Herzhöhe an.
- Der systolische bzw. diastolische Blutdruck wird durch die Korotkoff-Töne (Phase I bzw. Phase V) bestimmt.
- Beim ersten Besuch des Patienten messen Sie den Blutdruck an beiden Armen, um mögliche Unterschiede aufgrund von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen zu entdecken. Ist die Messung an beiden Armen unterschiedlich, wird der höhere Wert verwendet.
- Messen Sie zusätzlich den Blutdruck 1 und 5 Minuten nach dem Aufstehen des Patienten in aufrechter Position. Diese Messungen sind besonders wichtig bei älteren Patienten, bei Diabetikern und unter anderen Bedingungen, wenn eine orthostatische Hypertonie vermutet wird.
- Messen Sie den Herzschlag durch die Palpation des Pulses (30 Sekunden) nach der zweiten Messung im Sitzen.

Messung des Blutdrucks in der Praxis bzw. in der Klinik

Der Blutdruck kann durch ein Quecksilber-Sphygmomanometer oder mit anderen nicht-invasiven Apparaten (z.B. anaeroide und auskultatorische oder oszillometrische halbautomatische Blutdruckmessgeräte oder automatische Blutdruckmessgeräte) gemessen werden. Letztere werden in der Zukunft aufgrund von restriktiven Umweltbestimmungen das Quecksilber betreffend in den meisten europäischen Ländern größere Verwendung finden. Diese neueren Geräte sollten entsprechend standardisierter Protokolle validiert werden (49) und die Messgenauigkeit solcher Geräte sollte regelmäßig mithilfe von Quecksilber-Sphygmomanometern überprüft werden.

Folgende Regeln sollten bei der Messung des Blutdruckes in Praxis bzw. Klinik eingehalten werden:

- Vor Beginn der Blutdruckmessungen sollte der Patient in einem ruhigen Raum entspannt für mehrere Minuten sitzen.
 - Es sollten wenigstens zwei Blutdruckmessungen in einem Abstand von 1 – 2 Minuten durchgeführt werden. Besteht zwischen diesen beiden Blutdruckmessungen eine erhebliche Differenz, sollten zusätzliche Messungen vorgenommen werden.
 - Für die Gelegenheitsmessung durch den Arzt, die ambulante 24-h Blutdruckmessung und auch für die Selbstmessung werden vom Hersteller in der Regel verschieden große Blutdruckmanschetten in Abhängigkeit vom Armdurchmesser angeboten. In Abhängigkeit vom Oberarmumfang werden folgende Manschetten (aufblasbarer Teil der Gummimanschette, Breite x Länge) empfohlen:
 - Unter 24 cm: 10x18 cm
 - 24-32 cm: 12-13x24 cm
 - 33-41 cm: 15x30 cm
 - über 41 cm: 18x36 cm
- Geringe Abweichungen von diesen Empfehlungen sind je nach Hersteller möglich. Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass bei einer Manschettenbreite von 12-13 cm die aufblasbare Gummimanschette mindestens 80% des Oberarmumfangs umschließen sollten.
- Die Blutdruckmanschette sollte unabhängig von der Lage des Patienten auf Höhe des Herzens angelegt werden.
 - Der systolische Blutdruck entspricht der Phase I der Korotkow Töne und der diastolische Blutdruck entspricht dem endgültigen Verschwinden der Korotkow-Töne (Phase V).
 - Bei der ersten Blutdruckmessung sollte an beiden Armen gemessen werden, um mögliche Unterschiede in der Gefäßversorgung zu erkennen. Sind die Blutdruckwerte in beiden Armen unterschiedlich, wird der höhere Wert als Referenzwert verwendet.
 - Bei älteren Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus und anderen Zuständen, bei denen eine orthostatische Hypotonie vermutet wird, sollte der Blutdruck zusätzlich 1 sowie 5 Minuten nach dem Aufstehen gemessen werden.
 - Die Herzfrequenz wird durch Palpation des Pulses für 30 Sekunden nach der zweiten Blutdruckmessung am sitzenden Patienten bestimmt.

Automatische Langzeit-Blutdruckmessung

In der Regel werden oszillometrische Geräte für die automatische Langzeitmessung des Blutdruckes verwendet. Diese Geräte erlauben dem Patienten während der Blutdruckmessung einen annähernd normalen Tagesablauf. Die Systeme erfassen das Blutdruckprofil über 24 Stunden und werten Blutdruckwerte über die gesamte Zeit bzw. einzelne Tagesabschnitte aus (48). Die Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessung sollten nicht als Ersatz für die konventionelle Blutdruckmessung verwendet werden. Vielmehr ist die 24-Stunden Blutdruckmessung als zusätzliche diagnostische Maßnahme einzustufen, die weitergehende Informationen bereitstellen kann. So haben Querschnittsuntersuchungen und Langzeitstudien gezeigt, dass die Werte der konventionellen Blutdruckmessung nur lose mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung assoziiert sind (50). Diese Studien zeigten außerdem, dass die Ergebnisse der 24-Stunden Langzeit Blutdruckmessung besser mit dem Ausmaß der Endorganschäden korreliert sind als die Werte der konventionellen Blutdruckmessung in der Praxis (51 – 54). Die 24-Stunden Langzeitmessung ist außerdem besser als die konventionelle Messung geeignet, das kardiovaskuläre Risiko einzuschätzen (55 – 58). Auch bei der Erfassung der therapeutischen Wirkung antihypertensiver Maßnahmen ist die 24-Stunden Langzeit Blutdruckmessung der konventionellen Blutdruckmessung überlegen, da "Weißkittel-Effekte" (s.u.) und Placeboeffekt nicht vorkommen und die Messergebnisse in hohem Maße reproduzierbar sind (59, 60, 61). Einige der Einschränkungen der konventionellen Blutdruckmessung lassen sich durch häufigere Messungen kompensieren. Trotzdem wird in Einzelfällen die 24-Stunden Langzeit Blutdruckmessung zur Therapiekontrolle empfohlen.

Bei der Durchführung der 24-Stunden Blutdruckmessung sollten folgende Punkte berücksichtigt werden (48).

- Es sollten nur national oder international validierte Blutdruckgeräte verwendet werden.
- Die Blutdruckmanschette sollte entsprechend der Größe des Oberarms ausgewählt werden. Vor Beginn der Messungen sollte ein Vergleich mit einem Sphygmomanometer durchgeführt werden, um sicher zu stellen, dass keine Unterschiede von mehr als ± 5 mm Hg bestehen.
- Um eine adäquate Anzahl von Messungen während der 24 Stunden zu erhalten, sollte der Abstand zwischen den einzelnen automatischen Messungen nicht mehr als 30 Minuten betragen.
- Der Patient sollte während der Messung den Arm ausgestreckt und ruhig halten. Ansonsten sollte der normale Tagesablauf beibehalten und keine außergewöhnlichen Anstrengungen, wie z. B. Leistungssport, ausgeübt werden. Die Langzeit-Blutdruckmessung sollte an einem normalen Arbeitstag durchgeführt werden.
- Der Patient sollte während der 24-Stunden Blutdruckmessung ein Tagebuch führen. Dort werden außergewöhnliche Ereignisse sowie die Schlafdauer und Schlafqualität festgehalten. Bei den

meisten Patienten zeigt sich ein guter Zusammenhang zwischen dem Blutdruck bei Tag und bei Nacht. Patienten, bei welchen der Blutdruck während der Nacht nicht adäquat abfällt und bei denen damit ein relativ erhöhter nächtlicher Blutdruck vorhanden ist, weisen eine schlechtere Prognose auf (63).

- Um eine 24-Stunden-Blutdruckmessung adäquat auswerten zu können, müssen mindestens 48 bis 50 Messwerte auswertbar sein, da nur dann eine zuverlässige Interpretation der Mittelwerte gewährleistet ist. Liegt dies nicht vor, sollte eine nochmalige 24-Stunden Langzeitmessung durchgeführt werden.
- Der während der Langzeit-Blutdruckmessung bestimmte Blutdruck ist in der Regel einige Millimeter Hg niedriger als der in der Praxis gemessene Blutdruck (64 – 66), (siehe auch Tabelle 4). Ein Praxisblutdruck von 140/90 mm Hg entspricht ungefähr einem 24-Stunden Durchschnittswert von 130/80 mm Hg. Als Normwert für die Tagphase wird ein mittlerer Blutdruck < 135/85 mm Hg, für die Nachtphase von < 120/75 mm Hg (bzw. systolisch und diastolisch mindestens 10% niedriger als Wachphase) angesehen. Die individuelle Schwankungsbreite ist hier jedoch hoch. Die Definition Hypertonie wird durch das Überschreiten des Tagesmittelwertes gestellt. Die Nachtabenkung des Blutdrucks ist nur dann verwertbar, wenn während der Messung ein ausreichend ungestörter Schlaf möglich war.

Tabelle 4 Blutdruckgrenzwerte (mm Hg) zur Definition von Hypertonie mit unterschiedlichen Messverfahren

	SBP	DBP
Praxis oder Klinik	140	90
24-Stunden (gesamt)	130	80
Tagphase	135	85
Nachtphase	120	75
Zu Hause (Selbstmessung)	135	85

SBP = systolischer Blutdruck; DBP = diastolischer Blutdruck

Weitere Informationen aus der Auswertung der 24-Stunden-Blutdruckmessung wie Blutdruckvariabilität, „trough-to-peak“-Verhältnis und „Smoothness Index“ sind möglicherweise klinisch relevant, aber zurzeit noch Gegenstand der klinischen Forschung.

Blutdruck-Selbstmessung

Die Selbstmessung des Blutdruckes zu Hause kann nicht die gleichen Informationen liefern wie die 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckmessung. Da jedoch die Selbstmessung unter Alltagsbedingungen vom Patienten selbst durchgeführt wird, kann bei regelmäßiger Messung ein zuverlässiges Bild des Blutdruckverhaltens gewonnen werden. Es kommt bei den Selbstmessungen des Blutdruckes zu keinem "Weißkittel-Effekt" und die Korrelation der per Selbstmessung bestimmten Blutdruckwerte mit der Präsenz und Progression von Endorganschäden ist höher als mit den in der Praxis oder Klinik ermittelten Werten (51, 67). Ein wichtiger Punkt ist, dass die Selbstmessung des Blutdruckes durch den Patienten die Bedeutung der Hypertonie für den Patienten etabliert und die Compliance bezüglich der Blutdruckbehandlung erhöht (68).

Folgende Regeln sollten bei der Durchführung der Selbstmessung zu Hause durch den Patienten befolgt werden (48):

3. Es sollten nur validierte und standardisierte Blutdruckmessgeräte verwendet werden. Bei Nutzung eines Handgelenk-Blutdruckmessgerätes ist der Patient darauf hinzuweisen, dass während der Messung das Handgelenk auf Herzhöhe gehalten wird. Für den europäischen Markt ist zur Erlangung der CE (Conformity Europe) Kennzeichnung die Erfüllung der Norm EN 1060 verbindlich festgelegt. Der im Jahr 2004 verabschiedete Teil 4 dieser Norm (343) legt die Prüfverfahren für die klinische Validierung von Blutdruckmessgeräten fest, sodass mit in Kraft treten dieser Norm für alle neu entwickelten Geräte die klinische Messgenauigkeitsprüfung an einer Stichprobe von mindestens 85 Personen vorgeschrieben wird. Der Einsatz von Geräten, die bereits auf dem Markt vertrieben werden, wird nur empfohlen, wenn deren Messgenauigkeit nach einem anerkannten Protokoll validiert ist (z.B. Prüfsiegel DHL[®], British Hypertension Society (BHS) (344), DIN 58 130 Protokoll (345), Internationales Protokoll der ESH (346) oder Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI)).
4. Die Verwendung von automatischen-elektronischen Geräten ist dem Einsatz von Quecksilber-Sphygmomanometern bei der Selbstmessung überlegen. Die schwierige Einweisung der Patienten in die Handhabung von Quecksilber-Sphygmomanometern entfällt, und es kann nicht zu Fehlern bei der Auskultation kommen. Patienten mit Herzrhythmusstörungen müssen gegebenenfalls auf die auskultatorische Messung mit einem z. B. regelmäßig gewarteten Anaeroidmanometer eingewiesen werden.

5. Auch bei der Selbstmessung zu Hause sollte der Patient einige Minuten ruhig und entspannt sitzen und erst dann den Blutdruck messen. Die Patienten sollten außerdem auf die Variabilität der gemessenen Blutdruckwerte hingewiesen werden.
6. Die Patienten sollten nicht zu viele Blutdruckmessungen, d. h. nicht mehr als drei bis vier pro Tag, durchführen. Es ist darauf zu achten, dass die Blutdruckmessung auch vor der Tabletteneinnahme vorgenommen wird, um Informationen über die Effizienz der Therapie zu erhalten.
7. Wie bei der ambulanten 24-Stunden Blutdruckmessung gilt auch für die Selbstmessung zu Hause, dass die Werte niedriger sind als die in der Praxis gemessenen Blutdruckwerte. Praxis-Blutdruckwerte von 140/90 mm Hg entsprechen einem Blutdruck von 135/85 mm Hg bei der Selbstmessung (Tabelle 4).
8. Es ist anzustreben, dem Patienten ein standardisiertes Tagebuch (Blutdruckpass) zur Dokumentation der gemessenen Werte zur Verfügung zu stellen. Weiterhin ist darauf zu achten, dass die Patienten nicht aufgrund der Selbstmessung eigenständig Veränderungen der Blutdrucktherapie vornehmen.

Mögliche neue Entwicklungen der Selbstblutdruckmessung sind die Telemetrie und Telefonübertragung der selbst gemessenen Blutdruckwerte (69).

Box 3 Blutdruckmessung

- Die Grundlage der Blutdruckmessung sind Blutdruckwerte, die in der Arztpraxis oder in der Klinik gemessen werden.
- Die 24-Stunden-Blutdruckmessung kann als zusätzlicher klinischer Parameter betrachtet werden, wenn:
 - erhebliche Schwankungen des Blutdrucks in der Praxis bei einem oder verschiedenen Besuchen festgestellt werden;
 - hoher Blutdruck in der Praxis bei Patienten mit ansonsten geringem, globalem kardiovaskulären Risiko gemessen wird;
 - es eine merkliche Diskrepanz zwischen Blutdruckwerten, die in der Praxis gemessen wurden, und denen zu Hause gemessenen gibt;
 - eine Resistenz gegen eine medikamentöse Behandlung erwartet wird;
- Selbstmessungen des Blutdrucks zu Hause sind zu unterstützen, um
 - mehr Informationen zur Entscheidung des Arztes zur Verfügung zu stellen;
 - die Forschung involviert ist.
 - die Einhaltung der Behandlung durch den Patienten zu verbessern.
- Selbstmessungen des Blutdrucks zu Hause sollten nicht unterstützt werden, wenn
 - sie bei Patienten Besorgnis hervorrufen;
 - sie zur eigenständigen Modifikation der Behandlung verleiteten.

Die Normalwerte der Blutdruckmessung in der Praxis, zu Hause oder in der 24-Stunden-Blutdruckmessung unterscheiden sich (siehe Tabelle 4).

Messungen des systolischen Blutdrucks während körperlicher Belastung

Es ist postuliert worden, dass die Messung des systolischen Blutdruckes während Fahrradergometrie ein sensitiverer Indikator für eine pathologische Blutdruckerhöhung darstellt. Obwohl der Schwellenwert der Blutdruckmessung unter Belastung nie genau festgelegt wurde (70), ist in mehreren Untersuchungen gezeigt worden, dass eine Blutdruckmessung unter Belastung für die Risikoabschätzung der Entwicklung einer Hypertonie bei Normotensiven und für das kardiovaskuläre Risiko bei Hypertensiven verwendet werden kann (71, 72). (Diastolische Blutdruckwerte unter Belastung sind schlecht reproduzierbar und oft ungenau). Ein Anstieg des systolischen Blutdruckes unter Belastung über 200 mm Hg während der ersten sechs Minuten der Belastung verdoppelt das kardiovaskuläre Risiko bei Männern im mittleren Lebensalter. Allerdings hängt die Wertigkeit der systolischen Blutdruckmessung unter Belastung von der Herzleistung des Patienten ab. Bei eingeschränkter Herzauswurfleistung unter Belastung ist die prognostische Wertigkeit dieser Messung hochgradig eingeschränkt. Die Messung des systolischen Blutdruckes unter Fahrradergometrie, obwohl für Detailfragen potentiell bedeutsam, wird daher nicht zur Routinediagnostik empfohlen (73).

Die „Weißkittel-Hypertonie“

Bei manchen Patienten ist der in der ärztlichen Praxis gemessene Blutdruck deutlich erhöht, während die zu Hause vom Patienten selbst gemessenen oder während der 24-Stunden-Blutdruckmessung erhobenen Werte im Normbereich liegen. Dieses Phänomen wird als "Weißkittel-Hypertonie" (Synonym: Praxishypertonie) bezeichnet (75, 76). Es hat sich gezeigt, dass diese Weißkittel-Hypertonie kein seltenes Phänomen ist, sondern in ungefähr 10% der Allgemeinbevölkerung auftritt (77). Auch bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten, bei denen eine Hypertonie diagnostiziert wurde, dürfte eine Weißkittel-Hypertonie vorliegen. Bei Individuen, welche in der Praxis (oder Klinik) mit einem Blutdruckanstieg reagieren, ist das kardiovaskuläre Risiko günstiger als bei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten auch außerhalb der Praxissituation (77). Andere Studien haben einen Zusammenhang zwischen der "Weißkittel-Hypertonie" und metabolischen Risikofaktoren bzw. Endorganschäden beobachtet. Dies legt die Vermutung nahe, dass die "Weißkittel-Hypertonie" möglicherweise nicht nur ein unschuldiges Phänomen darstellt (78).

Tabelle 5 Isolierte Arztpraxis- (oder Klinik-) Hypertonie (sogenannte „Weißkittel-Hypertonie“)

Diagnose	Arztpraxis $\geq 140/90$ mm Hg (bei mehreren Besuchen); 24-Stunden $< 130/80$ mm Hg Tagphase der 24h-Blutdruckmessung SBP $< 135/85$ mm Hg
Untersuchung	Mögliche metabolische Risikofaktoren; mögliche Endorganschäden
Verordnung	Veränderung der Lebensweise und baldige Nachfolgeuntersuchungen; medikamentöse Behandlung, wenn Anzeichen einer Endorganschädigung auftreten

SBP, systolischer Blutdruck

Die Weißkittel-Hypertonie sollte diagnostiziert werden, wenn in der Praxis (oder Klinik) bei mehreren Gelegenheiten Blutdruckwerte von 140/90 mm Hg oder höher gemessen werden, während der Mittelwert der 24-Stunden Blutdruckmessung weniger als 135/85 mm Hg beträgt (24h-Mittelwert $< 130/80$ mm Hg) (Tabelle 5). Die Diagnose kann auch durch die Selbstmessungen des Patienten zu Hause erhoben werden. In diesem Fall sollten die Blutdruckmessungen bei der Selbstmessung im Mittel unter 135/85 mm Hg betragen. Bei diesen Patienten sollte eine Diagnostik bezüglich metabolischer Risikofaktoren und Endorganveränderungen durchgeführt werden. Bei Vorliegen von Endorganveränderungen oder einem insgesamt hohen kardiovaskulären Risikoprofil sollte eine medikamentöse Behandlung des Blutdruckes eingeleitet werden. Veränderungen des Lebensstils und eine enge Überwachung der Patienten werden für alle Patienten mit "Weißkittel-Hypertonie" empfohlen.

Neben der Weißkittel-Hypertonie ist auch ein Phänomen beschrieben worden, bei dem die Patienten bei der Selbstmessung bzw. in der 24-Stunden-Blutdruckmessung wesentlich höhere Werte als in der Praxis aufweisen (79). Diese Form der Hypertonie wird als „masked hypertension“ bezeichnet. Für diese Patienten ist eine gesteigerte Rate von Endorganschäden nachgewiesen worden (80).

Anamnese und Familienanamnese

Bei der Erhebung der Anamnese spielt die Familienanamnese der Patienten eine besondere Rolle. Die Familiengeschichte sollte das Auftreten von Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall oder Nierenerkrankungen umfassen.

Box 4 Leitlinien für familiäre und klinische Anamnese

1. Dauer und bisherige Höhe des Bluthochdrucks
2. Anzeichen für das Vorliegen einer sekundären Hypertonie:
 - (a) Familienanamnese von Nierenerkrankungen
 - (b) Andere Nierenerkrankung, Harnwegsinfektion, Hämaturie, Analgetika-Missbrauch
 - (c) Einnahme von Medikamenten: orale Kontrazeptiva, Lakritze, Nasentropfen, Kokain, Amphetamine, Steroide
 - (d) Auftreten von Schweißausbrüchen, Kopfschmerzen, Angstzuständen, Herzklopfen
 - (e) Auftreten von Muskelschwäche und Tetanie.
3. Risikofaktoren:
 - (a) Familienanamnese und persönliche Anamnese von Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen;
 - (b) Familiäre und persönliche Anamnese der Hyperlipidämie;
 - (c) Familiäre und persönliche Anamnese von Diabetes mellitus;
 - (d) Rauchergewohnheiten;
 - (e) Essgewohnheiten;
 - (f) Fettleibigkeit; Häufigkeit der körperlichen Betätigung;
 - (g) Persönlichkeit
4. Symptome einer Organschädigung:
 - (a) Gehirn und Augen: Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörung, transitorische ischämische Attacke, sensorische oder motorische Defizite;
 - (b) Herz: Herzklopfen, Brustschmerz, Kurzatmigkeit, geschwollene Gelenke;
 - (c) Niere: Durst, Polyurie, Nykturie, Hämaturie;
 - (d) Periphere Arterien: kalte Gliedmaßen, Claudicatio Intermittens
5. Bisherige blutdrucksenkende Therapie:
 - (a) Tabletteneinnahme, Wirksamkeit und unerwünschte Nebenwirkungen
6. Persönliche und familiäre Faktoren sowie Umweltfaktoren

Im einzelnen sollten folgende Informationen erfragt werden:

1. Zeitdauer des erhöhten Blutdruckes und frühere Blutdruckmessungen.
2. Symptome, welche auf eine sekundäre Form der Hypertonie hinweisen. Medikamentenanamnese für Substanzen, die den Blutdruck erhöhen können, wie Lakritze, Kokain, Amphetamine, orale Kontrazeptiva, Steroide, nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente, Erythropoietin, Cyclosporin. Gezielt gefragt werden sollte auch nach den Symptomen der Schlafapnoe wie Schnarchen, fremdanamnestisch beobachteten Atempausen und Tagesmüdigkeit.
3. Faktoren, welche das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen, wie Ernährung (tierische Fette, Salz, Alkoholkonsum), Rauchen, aktive Lebensführung, Sport, Entwicklung des Körpergewichtes.

4. Frühere oder jetzige Symptome und Befunde einer koronaren Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, zerebrovaskulären Erkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Gicht, Fettstoffwechselstörung, Bronchospasmus oder anderer Erkrankungen sowie die medikamentöse Behandlung solcher Erkrankungen.
5. Frühere antihypertensive Behandlung, Effizienz und Nebenwirkungen dieser Behandlung.
6. Andere familiäre Umstände oder Umweltfaktoren, welche den Blutdruck oder das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen können (z. B. Schichtarbeit, anhaltende Konflikte etc.).

Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung stehen neben der Blutdruckmessung die Suche nach zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Übergewicht, abdominelle Fettleibigkeit), Hinweisen auf eine sekundäre Hypertonie und Zeichen der Endorganschädigung im Vordergrund.

Box 5 Körperliche Untersuchung bei Verdacht auf sekundäre Hypertonie und Organschädigung

Zeichen, die auf eine sekundäre Hypertonie und Organschädigung hinweisen, sind:

- Erscheinungsbild des Cushing-Syndroms
- Hautzeichen der Neurofibromatose (Phäochromozytom)
- Palpation vergrößerter Nieren (polyzystische Nierenerkrankung)
- Auskultation eines abdominellen Strömungsgeräusches (renovaskuläre Hypertonie)
- Auskultation eines präkordialen oder thorakalen Geräusches (Aortakoarktation oder Erkrankung der Herzklappen)
- Ein abgeschwächter oder verzögerter Femoralpuls bzw. ein abgeschwächter Druck in den Femoralarterien (Koarktation der Aorta, Aortenaneurysma)

Zeichen der Organschädigung sind:

- Gehirn: Strömungsgeräusche über den Arterien des Halses, motorische oder sensorische Defekte
- Retina: Auffälligkeiten in der Funduskopie
- Herz: Verlagerung des Herzspitzenstoßes, Herzrhythmusstörungen, ventrikulärer Galopprrhythmus, pulmonale Rasselgeräusche, Ödeme
- Periphere Arterien: fehlender Puls, abgeschwächter Puls, Pulsdefizit, asymmetrische Palpation des Pulses, kalte Extremitäten, ischämische Hautverletzungen

Laboruntersuchungen

Mithilfe der Laboruntersuchungen sollen zusätzliche Risikofaktoren, Anzeichen für eine sekundäre Hypertonie und Endorganschäden erkannt werden. Welche Laboruntersuchungen zur minimalen Diagnostik des Hochdruckpatienten notwendig sind, ist umstritten. Sinnvoll ist wahrscheinlich, dass von einfachen Routineuntersuchungen ausgegangen werden und man dann im Einzelfall mit aufwendigeren Laboruntersuchungen fortfahren sollte.

Box 6 Laboruntersuchungen

Routinetests

- Blutzuckerspiegel (vorzugsweise nüchtern)
- Serum Cholesterinspiegel (incl. HDL und LDL-Cholesterin)
- Serum Triglyceridspiegel
- Serum Harnsäure
- Serum Kreatinin
- Serum Kalium
- Hämoglobin und Hämatokrit
- Analyse des Urins (Teststreifen, möglicherweise Urinsediment)
- Elektro-Kardiogramm

Empfohlene Tests

- Echo-Kardiogramm
- Abdomensonografie
- Ultraschall der Arteria carotis (möglicherweise der Femoralarterien) I
- C-reaktives Protein (CPR)
- Mikroalbuminurie (vorzugsweise bei Diabetikern)
- Quantitativer Nachweis von Eiweiß im Urin (falls die Sticks-Untersuchung positiv war)
- Funduskopie bei schweren Hochdruckformen

Weiterführende Untersuchungen (hauptsächlich dem Spezialisten vorbehalten)

- Bei komplizierter Hypertonie: Untersuchung des Gehirns, des Herzens und der Niere
- Suche nach sekundärer Hypertonie: Messung von Renin, Aldosteron, Kortikosteroide, Katecholamine, Arteriografie, Ultraschall der Nebennieren, CT, NMR-Untersuchung des Gehirns

Da in Deutschland die kardiovaskulären Erkrankungen die hauptsächliche Ursache für Morbidität und Mortalität sind, werden folgende Routinelaboruntersuchungen empfohlen:

- Bestimmung des Nüchtern-Blutzuckers, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Harnsäure, Kreatinin, Natrium, Kalium, Hämoglobin und Hämatokrit, Urinanalyse (Stix-Untersuchungen und Urinsediment).
- Elektrokardiogramm.
- Falls der Nüchtern-Blutzucker-Wert über 6,1 mmol/l (110 mg/dl) liegt, sollte zusätzlich ein postprandialer Blutzuckerwert bestimmt werden oder ein Glukosetoleranztest durchgeführt werden (81, 82). Ein Nüchtern-Blutzuckerwert von > 7,0 mmol/l (126 mg/dl) im venösen Plasma (bzw. von > 6,1 mmol/l (110 mg/dl) im kapillären Vollblut oder ein 2-Stunden postprandialer Blutzuckerwert von > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) sind für die Diagnose eines Diabetes mellitus vereinbart worden (81, 82).
- Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins mithilfe eines hoch-sensitiven Assays wird ebenfalls empfohlen, insbesondere bei Patienten mit metabolischem Syndrom (41, 42). Für die weitere Diagnostik des Diabetes mellitus wird auch auf die Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft DDG verwiesen (www.Deutsche-Diabetes-Gesellschaft.de).

Als weitere empfohlene Diagnostikmaßnahmen gelten:

- Abdomensonografie.
- Echokardiografie.
- Ultraschalluntersuchung der Arteria carotis mit Festlegung der Intima Media-Dicke.
- Mikroalbuminuriebestimmung, ggf. quantitative Proteinurie (bei „Stix“-positivem Befund).
- Funduskopie (bei Hypertonie III).

Diagnostik von Endorganschäden

Endorganschäden nehmen in der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos eine wichtige Rolle ein. Die Suche nach Endorganschäden sollte deshalb sorgfältig durchgeführt werden. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse haben gezeigt, dass ohne eine Ultraschalluntersuchung des Herzens und der Gefäße das kardiovaskuläre Risiko von etwa 50 % der hypertensiven Patienten zu niedrig eingeschätzt wird (45). Die Ultraschalluntersuchung des Herzens mittels Echokardiographie und die Ultraschalluntersuchung der Gefäße, insbesondere der A. carotis, sind deshalb empfohlene Untersuchungen bei hypertensiven Patienten, bei denen Routineuntersuchungen wie z.B. das EKG keine Organschädigung nachweisen konnten. Außerdem wird die Untersuchung des Urins auf

Mikroalbuminurie empfohlen, da sich die Hinweise mehren, dass die Mikroalbuminurie ein sensitiver Marker für die Schädigung der Mikrozirkulation in der Niere bei Patienten mit Hypertonie ist.

Da die Diagnostik von Endorganschäden von großer Bedeutung für die Erfassung des kardiovaskulären Risikos der Patienten ist, soll im Folgenden näher auf die Untersuchung des Herzens, der Blutgefäße, der Niere, der Augen und des Gehirns eingegangen werden.

Herz

Bei allen Patienten mit erhöhtem Blutdruck sollte routinemäßig ein Elektrokardiogramm durchgeführt werden. Primäre Untersuchungsziele sind dabei Zeichen der Ischämie, sowie die Erkennung von Arrhythmien und Leitungsstörungen. Die Sensitivität des EKG bei der Erkennung der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) ist niedrig. Unabhängig davon sind ein positiver Sokolow-Lyons ($SV_1 + RV_{5-6} > 35 \text{ mm}$) oder ein positiver Cornell-Index ($> 2440 \text{ mm} \cdot \text{ms}$) unabhängige Prädiktoren eines erhöhten kardiovaskulären Risikos (83). Der Cornell-Index zur Diagnostik einer linksventrikulären Hypertrophie ist in einer Interventionsstudie erfolgreich eingesetzt worden, um Patienten mit einer LVH zu identifizieren, die dann in die Studie eingeschlossen wurden (84). Im EKG können weiterhin Details einer ventrikulären Belastung abgelesen werden, die wiederum auf das kardiale Risiko Rückschluss geben (83). Ohne Zweifel ist die Echokardiographie sensitiver als das EKG in der Erkennung der linksventrikulären Hypertrophie (85, 86). Die echokardiographische Untersuchung sollte Messungen des interventrikulären Septums, der Dicke der Hinterwand und des enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser umfassen. Außerdem sollte die linksventrikuläre Masse berechnet werden (87). Obwohl die Beziehung zwischen der linksventrikulären Herzmasse und dem kardiovaskulären Risiko linear ist, wird die linksventrikuläre Hypertrophie mit 125 g/m^2 für Männer und 110 g/m^2 für Frauen definiert. Auch eine Klassifikation nach konzentrischer oder exzentrischer Hypertrophie, wobei der Quotient aus Wanddicke und ventrikulärem Durchmesser gebildet wird (Werte $> 0,45$ zeigen eine konzentrische Veränderung an), hat einen Vorhersagewert für das kardiovaskuläre Risiko (88). Weiterhin ist versucht worden, mithilfe von Ultraschalluntersuchungen die Fibrosierung des Herzens quantitativ zu evaluieren (89, 90). Diese Methoden haben jedoch bislang nur wissenschaftliche Bedeutung. Die Echokardiographie kann auch herangezogen werden, um die linksventrikuläre systolische Funktion zu bestimmen (91, 92). In den letzten Jahren hat sich die Bestimmung der "diastolischen Funktion" durch Messung des Blutflusses über die Mitralklappe eingebürgert (93). Funktionell stellt die sogenannte diastolische Dysfunktion eine frühe Form der Herzinsuffizienz dar (92). Letztlich kann mithilfe der Echokardiographie auch das Ausmaß von linksventrikulären Wandbewegungsstörungen nach Ischämie oder Myokardinfarkt festgestellt werden.

Weiterführende diagnostische Untersuchungen wie NMR, Myokardszintigraphie, Belastungs-EKG und Koronarangiographie sind für spezifische Indikationen (Diagnostik der koronaren Herzkrankheit, Kardiomyopathien etc.) vorgesehen.

Blutgefäße

Die Ultraschalluntersuchung der Arteria carotis mit Bestimmung der Intima/Media-Dicke und des eventuellen Nachweises von Gefäß-Plaques hat eine hohe Aussagekraft für das Risiko, an Schlaganfall oder Myokardinfarkt zu erkranken (94 – 100). Die Ultraschalluntersuchung der Karotiden ergänzend zur Echokardiographie erlaubt eine präzise Stratifizierung hypertensiver Patienten (45). Die Beziehung zwischen der Intima/Media-Dicke der Arteria carotis und kardiovaskulären Ereignissen ist kontinuierlich. Per Definition ist eine Intima/Media-Dicke von 0,9 mm und mehr als pathologisch zu betrachten. Der Nachweis eines Plaques im Ultraschall der Carotiden hat eine wesentlich höhere prognostische Bedeutung als ein verdickter Intima-Media-Komplex. Die Intima-Media-Dicke wird 2 cm unterhalb der Bifurkation in der Arteria carotis communis gemessen.

Die zunehmende Bedeutung des systolischen Blutdruckes und des Pulsdruckes als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse (101) und der Nachweis der Prognoseverbesserung bei der Behandlung von älteren Patienten mit Hypertonie und Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie hat zur Entwicklung von neuen Techniken der Messung der arteriellen Steifigkeit geführt. In verschiedenen Untersuchungen sind wichtige pathophysiologische, pharmakologische und therapeutische Ergebnisse über die Funktion der Gefäßwand erhoben worden (102, 103). Besonders zwei dieser neuen Techniken sind in der Praxis weiterentwickelt worden. Es handelt sich einmal um die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (104) und um den sog. Augmentationsindex (10, 105). Beide Untersuchungsmethoden sind für die Untersuchung des Gefäßzustandes hypertensiver Patienten von Bedeutung. Dabei ist bedeutsam, dass der Blutdruck in der Aorta (und damit der auf Herz und Gehirn wirksame Druck) sich vom Blutdruck am Arm unterscheidet (104, 106). Zurzeit sind beide Techniken jedoch noch Gegenstand klinisch-wissenschaftlicher Untersuchungen und ihr prädiktiver Wert muss in Zukunft geklärt werden.

Ein wichtiger Bestandteil der Gefäße ist das Gefäßendothel. In den letzten Jahren sind zahlreiche klinische und klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Rolle der endothelialen Funktionsstörung bei Patienten mit Hypertonie durchgeführt worden (107, 108). Obwohl diese Untersuchungen Wesentliches zum Verständnis der Pathophysiologie der Gefäßfunktion bei Patienten mit Hypertonie (und anderen kardiovaskulären Erkrankungen) beigetragen haben, ist der prädiktive Wert und die

Bedeutung der endothelialen Dysfunktion als Endorganschaden noch unklar (109). Insbesondere sind die Techniken zur Untersuchung der endothelialen Funktion technisch anspruchsvoll und zeitlich aufwendig. Sie können deshalb zur Routinediagnostik nicht eingesetzt werden. In Zukunft könnte es möglich sein, zirkulierende Marker der Endothelfunktion wie NO und seine Metabolite, Endotheline, Zytokine, Adhäsionsmoleküle etc. zu analysieren. Diese Marker können dann möglicherweise auch für prospektive Untersuchungen verwendet werden (110) wie dies für das C-reaktive Protein bereits der Fall ist (41).

Niere

Die Diagnose einer Hypertonie-induzierten Nierenschädigung wird durch den Nachweis einer erniedrigten (gemessenen oder kalkulierten) glomerulären Filtrationsrate (GFR), eines erhöhten Serum-Kreatinins und/oder einer erhöhten Eiweißausscheidung im Urin gestellt. Serum-Kreatinin Werte von $133 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl) und höher sowie eine errechnete oder gemessene glomeruläre Filtrationsrate zwischen 60 und 90ml/min werden als „leichte“ Niereninsuffizienz definiert (111,112). Die GFR kann ohne eine 24-Stunden Sammelurin Analyse durch eine validierte Kalkulationsmethode korrigiert für Alter, Geschlecht und Körpermasse abgeschätzt werden (112). Die Eiweißausscheidung im Urin wird in eine Mikroalbuminurie (30 mg bis 300 mg/24 Std.) und eine Makroalbuminurie (mehr als 300 mg/24 Std.) unterteilt. Bei Beginn einer antihypertensiven Therapie kann ein leichter Anstieg des Serum-Kreatinins beobachtet werden. Häufig wird bei unbehandelten hypertensiven Patienten eine Hyperurikämie mit einem Serum-Harnsäurewert von mehr als $416 \mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) beobachtet. Dieser Anstieg der Harnsäure scheint mit dem Ausmaß der Nephrosklerose zu korrelieren (113).

Die vermehrte Ausscheidung von Albumin oder Eiweiß im Urin deutet auf eine Störung in der glomerulären Filtrationsbarriere hin (114). Die Mikroalbuminurie ist ein wichtiger Prädiktor der diabetischen Nephropathie (115). Eine Proteinurie $> 300 \text{ mg/24 Std.}$ weist in der Regel auf eine manifeste Erkrankung des Nierenparenchyms hin (114). Bei nicht diabetischen Patienten mit Hypertonie ist die Mikroalbuminurie ein wichtiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse (116-119). Die korrekten Kriterien für die Diagnosestellung einer Mikroalbuminurie sind unbedingt zu beachten, um falsch positive Nachweise einer Mikroalbuminurie zu vermeiden. Es ist gezeigt worden, dass bezüglich der Mikroalbuminurie und des kardiovaskulären Risikos ein enger linearer Zusammenhang besteht. Dieser Zusammenhang scheint auch bei nicht hypertensiven Patienten zu existieren (120).

Der Nachweis einer renalen Schädigung bei Patienten mit Hypertonie ist häufig und ist einer der wichtigsten Prädiktoren für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität (39, 40, 121, 122). Es

sollten deshalb bei allen Patienten das Serum-Kreatinin, die Harnsäure und die Eiweißausscheidung im Urin gemessen werden sowie eine Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate erfolgen. Bei allen Patienten mit Diabetes sollte die Mikroalbuminurie bestimmt werden und diese Bestimmung sollte, soweit möglich, auch bei nicht-diabetischen Patienten mit Hypertonie erfolgen (115, 123).

Funduskopie

Die Untersuchung des Augenhintergrundes wurde 1930 von Wagner und Barker eingeführt (124). Die von Wagner und Baker definierten vier Stufen der hypertensiven Retinopathie werden heutzutage nur noch selten gesehen. Insbesondere Grad III mit Hämorrhagien und Exsudaten und Grad IV mit Papillenödem sind selten geworden. Die Patienten werden früher erkannt, und Grad I und Grad II der arteriolen Veränderungen am Augenhintergrund sind die Regel. Es liegen jedoch keine Untersuchungen darüber vor, dass diese frühen Veränderungen am Augenhintergrund eine prognostische Bedeutung besitzen. In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung an 800 Patienten mit Hypertonie konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Grad I und Grad II der hypertensiven Retinopathie bei 78 % der Patienten beobachtet wurde. Im Vergleich dazu betrug die Prävalenz eines Plaques in der Arteria carotis 43 %, einer linksventrikulären Hypertrophie 22 %, und einer Mikroalbuminurie 14 % (43). Es ist deshalb zweifelhaft, ob Retinopathien Grad I und II als Kriterien eines Endorganschadens z. B. bei der Kalkulation des kardiovaskulären Gesamtrisikos benutzt werden. Im Unterschied dazu sind Grad III und Grad IV der hypertensiven Retinopathie als Nachweis einer schweren Endorganschädigung zu werten. In der klinischen Forschung werden zurzeit neue Methoden zur Analyse der retinalen Gefäßveränderung bei Hypertonie erprobt (125).

Gehirn

Mithilfe bildgebender Verfahren ist es heutzutage möglich, bei Patienten mit Schlaganfall sehr rasch den Nachweis, die Genese und die Lokalisierung der Läsion zu führen (126). Die Computertomographie (CT) ist das Standardverfahren für die Diagnose eines Schlaganfalles. In den letzten Jahren wird das CT jedoch zunehmend durch die Magnetresonanztomographie (MRT) ersetzt. Eine MRT-Untersuchung kann innerhalb weniger Minuten nach Verschluss eines Gefäßes den ischämischen Bereich identifizieren. Mit Hilfe des MRT können weitaus besser als mit dem CT stumme Hirninfarkte nachgewiesen werden. Dies gilt insbesondere für kleine und tief gelegene Läsionen, sog. lakunäre Infarkte. In zwei großen Bevölkerungsstudien, der "Cardiovascular Health-Study" (127) und der "Atherosclerosis-Risk in Community-Study" (128) konnten mit Hilfe der MRT

stumme Hirninfarkte mit einer Größe von mehr als 3 mm bei 28 bzw. 11 % der Untersuchten nachgewiesen werden. Diese Befunde sind klinisch wichtig, der Einsatz des MRT in der Routinediagnostik hypertensiver Patienten wird jedoch durch die Verfügbarkeit der Geräte und die Kosten der Untersuchung eingeschränkt. Die MRT-Untersuchung sollte bei hypertensiven Patienten mit neurologischen Funktionsstörungen, insbesondere Störungen der Merkfähigkeit, durchgeführt werden. Vor allem bei älteren Patienten mit Hypertonie sollten häufiger kognitive Funktionstests (z.B. Mini-Mental-Status-Test) durchgeführt werden, um frühzeitig die Auswirkungen der Hypertonien auf das Gehirn zu erfassen (129, 130).

Diagnostik der sekundären Hypertonieformen

Bei 5 – 10 % der Patienten liegt der arteriellen Hypertonie eine spezifische Ursache zugrunde. Diese sog. sekundären Formen einer Hypertonie können durch eine gründliche Anamnese, körperliche Untersuchung und Routinelaboruntersuchungen erkannt werden. Eine sehr ausgeprägte Blutdrucksteigerung kann auf eine sekundäre Hypertonieform hinweisen. In die gleiche Richtung weisen ein plötzlicher Beginn der Hypertonie, eine fehlende Nachtabenkung bei der 24-Std.-Blutdruckmessung sowie ein therapieresistenter hoher Blutdruck. In all diesen Fällen sollten spezifische diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden.

Renal-parenchymatöse Hypertonie

Renal-parenchymatöse Erkrankungen sind die häufigste Ursache für eine sekundäre Hypertonie. Eine Vergrößerung beider Nieren mit Nachweis von bilateralen abdominellen Tumoren bei der körperlichen Untersuchung kann auf eine polyzystische Nierenerkrankung hindeuten und ist durch eine Ultraschalluntersuchung weiter abzuklären. Die Ultraschalluntersuchung der Nieren ist inzwischen die Standarduntersuchung und hat die sogar toxische intravenöse Urographie vollkommen abgelöst. Mithilfe der Ultraschalluntersuchung werden die notwendigen anatomischen Daten über die Größe und Form der Nieren, Durchmesser des Nierenkortex, Verlegung der ableitenden Harnwege und Missbildungen sowie Tumore erfasst (131). Zur weiteren Untersuchung der Nieren gehören der Nachweis von Protein, Erythrozyten oder Leukozyten im Urin und die Bestimmung des Serum-Kreatinins (132, 133). Diese Untersuchungen sollten bei allen Patienten mit Hypertonie durchgeführt werden. Eine reno-parenchymatöse Erkrankung kann beim Vorliegen eines wiederholt normalen Urinsedimentes und eines normalen Serum-Kreatinins weitgehend ausgeschlossen werden. Beim

initialen Nachweis von Erythrozyten bzw. Leukozyten im Urin sollte dieser Befund durch eine mikroskopische Analyse des Urins bestätigt werden. Beim positiven Ausfall einer der genannten Untersuchungen sind weitere diagnostische Schritte zur Abklärung einer Nierenerkrankung (z. B. bildgebende Verfahren, Nierenbiopsie etc. durch den Nephrologen) angezeigt.

Renovaskuläre Hypertonie

Die renovaskuläre Hypertonie ist die zweithäufigste Ursache für eine sekundäre Hypertonie. Bei etwa 75 % der Patienten mit renovaskulärer Hypertonie wird die Nierenarterienstenose durch eine Atherosklerose der Nierengefäße verursacht. Dies trifft vor allem bei älteren Patienten zu. Eine fibromuskuläre Dysplasie der Nierenarterien ist für 25 % der renovaskulären Fälle mit Hypertonie verantwortlich. Diese wird vor allem bei jungen Erwachsenen beobachtet. Klinisches Zeichen einer Nierenarterienstenose ist ein abdominelles Strömungsgeräusch bei der körperlichen Untersuchung. Weitere Hinweise sind das Vorliegen einer Hypokaliämie, einer Polyglobulie und eine Abnahme der Nierenfunktion. Diese Befunde werden jedoch bei den meisten Patienten mit Nierenarterienstenose nicht erhoben, d.h. sie besitzen eine niedrige Sensitivität. Für die Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit einer Nierenarterienstenose nach klinischen und laborchemischen Kriterien kann der sogenannte „Drastic“-Score Verwendung finden (133 b).

Ein weiteres diagnostisches Kriterium ergibt sich aus der Ultraschalluntersuchung der Niere. Allerdings wird eine Größendifferenz der beiden Nieren von mehr als 1,5 cm aufgrund einer einseitigen Nierenarterienstenose nur bei 60 – 70 % der Patienten mit renovaskulärer Hypertonie beobachtet. In den letzten Jahren kommt zunehmend die farbkodierte Dopplersonographie der intrarenalen Nierenarterien mit einer Berechnung des Resistance-Index zum Einsatz (134). In den Händen geübter Untersucher hat diese Technik, insbesondere bei Abgangs-nahen Stenosen, eine hohe Sensitivität und Spezifität. Allerdings ist das Verfahren in hohem Maße abhängig von der Expertise des Untersuchers (135). Die Gadolinium-verstärkte MRT-Angiographie könnte sich in Zukunft als Screening-Verfahren der ersten Wahl etablieren (136). In ersten Untersuchungen ist die Sensitivität dieser Methode mit 95 % angegeben worden (137). Auch die Spiral-Computertomographie hat eine hohe Sensitivität. Allerdings muss hier ein jodhaltiges Kontrastmittel eingesetzt werden, und die Untersuchung ist strahlenbelastend. Liegt ein hochgradiger Verdacht auf eine Nierenarterienstenose vor, sollte eine intraarterielle Subtraktions-Angiographie durchgeführt werden. Diese Untersuchung wird immer noch als der Goldstandard für den Nachweis einer Nierenarterienstenose betrachtet. Die seitengetrennte Reninbestimmung in den Nierenvenen kann

aufgrund des notwendigen hohen Aufwandes und wegen fehlender Spezifität und Sensitivität nicht mehr zur Diagnostik der Nierenarterienstenose empfohlen werden (127).

Phäochromozytom

Das Phäochromozytom ist eine sehr seltene Form der sekundären Hypertonie. Die Bestimmung der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin sowie die Analyse der Metanephrine im 24-Stunden-Sammelurin sind eine zuverlässige Methode, um die Erkrankung zu erkennen. Die Sensitivität der Methode liegt bei über 95 %. Bei den meisten Patienten mit Phäochromozytom ist die Ausscheidung von Noradrenalin, Adrenalin, Normetanephrin und Metanephrin so deutlich erhöht, dass keine weitere Laboruntersuchung notwendig ist (138). Wenn die renale Ausscheidung von Katecholaminen und ihren Metaboliten nur wenig erhöht oder normal ist, aber der klinische Verdacht auf ein Phäochromozytom ausgeprägt ist, kann ein Glukagon-Test versucht werden. Bei diesem Test werden die Katecholamine im Plasma gemessen, nachdem der Patient mit einem Alpha-Blocker eingestellt worden ist. Diese Vorbehandlung verhindert einen starken Blutdruckanstieg nach der Injektion von Glukagon. Beim Clonidin-Suppressionstest werden Plasmakatecholamine oder die Urinausscheidung der Katecholamine und/oder Metanephrine unter Gabe von Clonidin gemessen. Dieser Test wird verwendet, um Patienten mit essentieller Hypertonie und einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems mit erhöhter Ausscheidung von Katecholaminen und ihren Metaboliten von Patienten mit einem autonomen Phäochromozytom zu differenzieren (139). Nach der Diagnosestellung eines Phäochromozytoms muss der Tumor lokalisiert werden. Phäochromozytome sind oft große Tumoren und in der Nähe oder innerhalb der Nebenniere lokalisiert. Sie können dort mittels Ultraschall nachgewiesen werden. Eine sensitive bildgebende Methode ist die Computertomographie. Weiterhin kann eine Anreicherung von Meta-Jodobenzylguanidin bei extra-adrenalen Phäochromozytom bzw. Metastasen eines malignen Phäochromozytoms vorgenommen werden. Phäochromozytome können bei der Neurofibromatose (Morbus Recklinghausen) gehäuft auftreten. 10 % der Phäochromozytome sind maligne und können metastasieren.

Primärer Aldosteronismus

Die Bestimmung des Serum-Kaliums stellt einen Screening-Test für diese Erkrankung dar. Allerdings weisen nur ungefähr 80 % der Patienten mit primärem Aldosteronismus in der frühen Phase der Erkrankung eine Hypokaliämie auf (140). Eine Hypokaliämie kann auch bei ausgeprägten Formen der Erkrankung fehlen (141). Besonders bei Patienten mit bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie

können die Serum-Kalium-Werte normal oder nur leicht erniedrigt sein (142). Die Diagnose wird durch eine niedrige Plasmarenin-Aktivität (weniger als 1 ng/ml/h) und erhöhte Plasma-Aldosteron-Werte gestellt. Bei der Bestimmung des Plasmarenins müssen Medikamente, welche Renin beeinflussen, wie Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika abgesetzt werden. Ein erhöhter Quotient Plasmaaldosteron (ng/dl)/Plasmarenin-Aktivität (ng/ml/h) über 50 ist hoch verdächtig auf das Vorliegen eines primären Aldosteronismus (142). Die Diagnose des primären Aldosteronismus wird durch den Fludrocortison-Suppressionstest oder einen Kochsalzbelastungstest bestätigt. Eine viertägige Behandlung mit Fludrocortison bzw. die Infusion von 2.000 ml physiologischer Kochsalzlösung über 4 Std. supprimiert bei Patienten mit primärem Aldosteronismus die Plasmarenin-Aktivität, ohne die Plasmaaldosteron-Konzentration unter einen Wert von 5 ng/dl abzusenken (143). Mithilfe von bildgebenden Verfahren wie CT und MRT können größere Aldosteronproduzierende Tumore lokalisiert werden. Allerdings korreliert die Morphologie der Nebennieren schlecht mit der funktionellen Aktivität der Tumoren und präoperativ und bei schwierigen Fällen sollte eine Bestimmung von Aldosteron in den Nierenvenen durchgeführt werden (141, 144).

Cushing Syndrom

Bei Patienten mit Cushing Syndrom wird eine Hypertonie in mehr als 80 % der Fälle beobachtet. Der Verdacht auf ein Cushingsyndrom wird meist auf Grund der typischen Erscheinungsform der Patienten gestellt. Die Bestimmung der 24 Stunden-Ausscheidung von Cortisol ist eine zuverlässige und praktische Bestimmung für die Diagnostik der Erkrankung. Bei Werten über 110 nmol (40 µg) ist ein Cushing-Syndrom sehr wahrscheinlich. Die Diagnose wird bestätigt durch einen zweitägigen niedrig dosierten Dexamethason-Suppressionstest (0,5 mg, 8 x alle 6 Stunden) oder einfacher durch den Dexamethason-Suppressionstest mit 1 mg am Abend (23.00 Uhr) vor der Untersuchung. Beim zweitägigen Dexamethason-Suppressionstest weisen eine Cortisolausscheidung von mehr als 27 nmol (10 µg) am Tag 2 auf ein Cushing-Syndrom hin. Beim Suppressionstest, der über Nacht durchgeführt wird, ist eine morgendliche (08.00 Uhr) Cortisolkonzentration von mehr als 140 nmol/l (5 µg/dl) diagnostisch beweisend. Ein normaler Suppressionstest schließt ein Cushing-Syndrom aus (145). Für die verschiedenen Formen des Syndroms sind weitere diagnostische Verfahren notwendig (146).

Koarktation der Aorta

Die Koarktation der Aorta bedingt eine seltene Form der Hypertonie bei Kindern und jungen Erwachsenen. Die Diagnose wird normalerweise bei der körperlichen Untersuchung gestellt. Ein systolisches Strömungsgeräusch, welches auch kontinuierlich auftreten kann, wird über dem Thorax auskultiert. Der Femoralispuls ist gegenüber dem Radialispuls verzögert. Eine Hypertonie wird in der oberen Extremität beobachtet und ist mit einem niedrigen oder nicht messbaren Blutdruck in den Beinen verbunden.

Schlafapnoe

Mehrere Studien der letzten Jahre konnten aufzeigen, dass die obstruktive Schlafapnoe einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie am Tage darstellt (146 b). Hierbei besteht ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Atmungsstörung in der Nacht und dem Ausmaß der arteriellen Hypertonie am Tage. Eine konsequente Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörung kann in der Folge nicht nur den nächtlichen, sondern auch den Tagesblutdruck bessern oder sogar normalisieren. Ein Non-Dipping in der 24h-Blutdruckmessung oder eine ätiologisch nicht geklärte arterielle Hypertonie sollten daher Anlass geben, gezielt nach einer obstruktiven Schlafapnoe zu fahnden (146 c, 146 d).

Medikamenten-induzierte Hypertonie

Substanzen oder Medikamente, welche den Blutdruck erhöhen können, sind:

Lakritze, orale Kontrazeptiva, Steroide, nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen, Kokain und Amphetamin, Erythropoietin, Cyclosporin.

Familiäre Monogenetische Formen der Hypertonie

Die angeborenen Formen der Hypertonie mit monogenetischen Ursachen treten sehr selten auf. Eine genetische Analyse spielt zur Zeit bei der Diagnostik von hypertensiven Patienten noch keine Rolle. Eine positive Familienanamnese, welche häufig beobachtet wird, gibt einen Hinweis auf genetische Komponenten der Erkrankung. Im Unterschied zu den monogenetischen Formen der Hypertonie hat die häufigste Form der Hypertonie, die essentielle Hypertonie, einen heterogenen Ursprung, eine multifaktorielle Ätiologie und weist polygenetische Abnormalitäten auf (147, 148). Bestimmte

Genvarianten können eine erhöhte Sensitivität (Umwelt, Medikamente, Ernährung) hervorrufen und somit zur Entstehung der Hypertonie beitragen (149, 150). Eine Reihe von Mutationen bei Genen Blutdruck-regulierender Systeme, wie z.B. ACE, Angiotensinogen, Angiotensin-II-Rezeptoren, Alpha-Adducin und dem Amilorid-sensitiven Natriumkanal (ENAC) sind beschrieben worden. Ihre Rolle bei der Pathogene der essentiellen Hypertonie ist jedoch noch unklar (147, 148). Zur Zeit ist es daher nicht sinnvoll, in der Routinediagnostik nach Mutationen in den Kandidatengenomen der Hypertonie zu suchen. Bei den seltenen monogenen Formen der Hypertonie ist eine solche genetische Analyse jedoch sinnvoll. Monogene Formen der Hypertonie sind

- das Liddle-Syndrom, welches durch eine aktivierende Mutation des epithelialen Natriumkanals verursacht wird (151);
- der apparente Mineralokortikoidexzess, welcher durch eine inaktivierende Mutation der 11-Beta-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase Typ II verursacht wird (152);
- und der durch Glucokorticoide-heilbare Aldosteronismus, der durch ein Hybridgen in der Zona glomerulosa der Nebenniere hervorgerufen wird (153).

THERAPIE DER HYPERTONIE

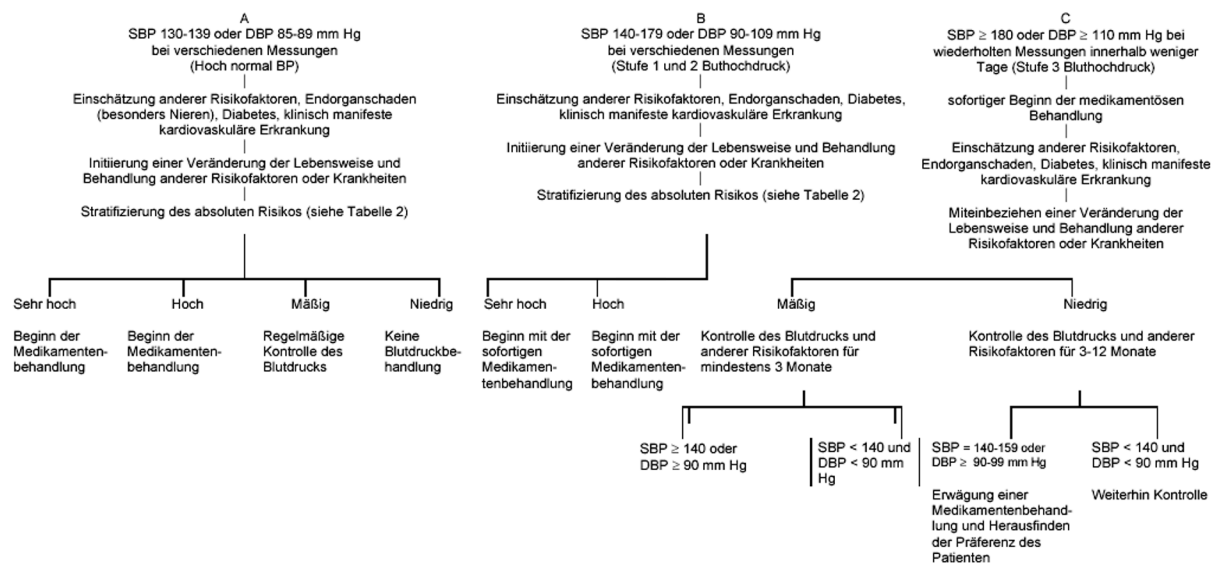
Beginn der antihypertensiven Behandlung

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

- (a) Dem kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten (siehe Tabelle 2).
- (b) Der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdruckes (siehe Tabelle 1).

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 Vergleich zu früheren Empfehlungen ist der Beginn einer medikamentöse Intervention auch bei hoch normalem Blutdruck verbunden mit hohem kardiovaskulären Gesamtrisiko gerechtfertigt.

Abb. 1



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

Die Evidenz für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 130- 139 mm Hg und einem diastolischen Blutdruck von 85 – 89 mm Hg 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 behandelt, kann das relative Risiko der Patienten um 24 % reduziert werden (154).
2. Ähnliche Beobachtungen sind in der HOPE-Studie bei „normotensiven“ Patienten und hohem kardiovaskulären Risiko gemacht worden (155).
3. Die ABCD-Studie hat bei Patienten mit Typ II-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 (156).
4. In der FRAMINGHAM-HEART-Studie ist gezeigt worden, dass Männer mit „noch normalem“ Blutdruck innerhalb von 10 Jahren eine Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen von 10 % aufweisen (157).

Die Evidenz für den Nutzen für eine medikamentöse Senkung des Blutdruckes bei Patienten mit „noch normalem“ Blutdruck ist bislang nur für Patienten mit Schlaganfall (154), koronarer Herzkrankheit (155) und Diabetes (156) gegeben. Eine medikamentöse Behandlung kann daher nur für Patienten mit noch normalem Blutdruck und einem hohen kardiovaskulären Gesamtrisiko empfohlen werden. Bei allen Patienten mit mittlerem oder niedrigem 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 kardiovaskulären 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 moderatem oder niedrigem Risiko sollten über eine längere Zeit, wenigstens drei Monate, beobachtet werden. Während dieser Zeit ist eine nicht-medikamentöse Therapiestrategie zu verfolgen. Wenn nach dieser Beobachtungszeit die systolischen Blutdruckwerte 140 mm Hg oder höher oder die diastolischen Blutdruckwerte 90 mm Hg und höher persistieren, sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie bei Patienten mit moderatem Risiko begonnen und bei Patienten mit niedrigem Risiko überlegt werden. Bei der letzteren Gruppe von Patienten sollte die Einleitung der medikamentösen Therapie von den Präferenzen des Patienten und auch ökonomischen Erwägungen abhängig gemacht werden. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass trotz Blutdrucksenkung das kardiovaskuläre Risiko insbesondere bei Patienten mit hohem und sehr hohem Ausgangsrisiko erhöht bleiben kann (158, 159).

In Abbildung 1 sind Empfehlungen für Patienten mit schwerer Hypertonie (Grad 3) ausgeführt. 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 initiiert werden.

Ziele der Behandlung

Das primäre Ziel der Behandlung von hypertensiven Patienten ist die maximale, langfristige Reduktion des Risikos, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden und daran zu versterben. Dieses Ziel erfordert, dass neben der Behandlung des erhöhten Blutdruckes alle anderen reversiblen Risikofaktoren identifiziert werden und die entsprechende Behandlung eingeleitet wird.

Bezüglich des Zielblutdruckes der Behandlung liegen mehr Daten für den diastolischen als für den systolischen Blutdruck vor. Randomisierte Studien, welche eine intensive Blutdruck-senkende Therapie mit einer Standardtherapie verglichen haben, sind nicht zahlreich. Die HOT-Studie (160), die UKPDS-Studie (161), die ABCD-HT-Studie (162) und die ABCD-NT-Studie (156) haben diese Fragestellung untersucht. In den meisten dieser Studien sind Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen worden. Für hypertensive Patienten mit Diabetes mellitus zeigt die Meta-Analyse dieser Studien, dass eine intensivere Senkung des Blutdruckes für diese Patienten von Vorteil ist (163). Die einzige Studie, in der nicht nur Diabetiker untersucht wurden, ist die HOT-Studie (160). Allerdings wurde hier wegen des kleinen Unterschiedes im erreichten diastolischen Blutdruck nur ein signifikanter Unterschied für Myokardinfarkt, nicht aber für die anderen kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt. Wichtig sind die Befunde aus der HOT-Studie, welche belegen, dass auch in der Gruppe mit dem niedrigsten Blutdruck (diastolischer Blutdruckwert 81 mm Hg) kein verstärktes kardiovaskuläres Risiko im Sinne einer J-Kurve auftrat. Nur in einer Subgruppenanalyse der HOT-Studie konnte an Rauchern eine J-Kurve nachgewiesen werden (164). Wurden die Raucher aus dieser Analyse ausgeschlossen, zeigte sich, dass eine Reduktion des diastolischen Blutdruckes auf Werte um 82 mm Hg im Vergleich zu 85 mm Hg eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse mit sich brachte. Dies traf auf Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko, sowie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Patienten, die älter waren als 65 Jahre, zu. Bei Patienten mit erlittenem Schlaganfall oder transitorisch ischämischer Attacke konnte in der PROGRESS-Studie (154) gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei einer Reduktion der diastolischen Blutdruckwerte auf 79 mm Hg im Vergleich zu 83 mm Hg abnahm. Ähnliche Beobachtungen wurden bezüglich der koronaren Herzkrankheit bei den Patienten der HOPE-Studie (155) gemacht. In der letztgenannten Studie ist jedoch die Rolle der Blutdrucksenkung kontrovers diskutiert worden.

In den meisten kontrollierten Untersuchungen ist keine Senkung des systolischen Blutdruckes auf mittlere Werte unter 140 mm Hg erzielt worden (165). In der oben erwähnten Subgruppen-Analyse der HOT-Studie wurde neben einer Reduktion der diastolischen Blutdruckwerte von 85 mm Hg auf 82 mm

Hg ein mittlerer systolischer Blutdruck zwischen 142 – 145 im Vergleich zu 145 – 148 mm Hg erreicht (164). In der PROGRESS-Studie (154) zeigte sich eine positive Wirkung bei der Senkung des systolischen Blutdruckes auf 132 mm Hg im Vergleich zu 141 mm Hg. Auch in der HOPE-Studie (155) hat sich die Senkung des systolischen Blutdruckes auf 140 mm Hg im Vergleich zu 142 mm Hg positiv ausgewirkt. Letztlich muss bei der Erörterung der systolischen Zielblutdruckwerte die ALLHAT-Studie erwähnt werden, bei der diskutiert werden kann, ob die positive Wirkung von Chlortalidon vs. Doxazosin bezüglich der Schlaganfall-Häufigkeit durch eine Blutdrucksenkung von 134 mm Hg vs. 136 mm Hg vermittelt wurde.

Für diabetische Patienten konnte in einer kürzlichen Meta-Analyse eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei intensiv behandelten Patienten mit Blutdruckwerten von 144/82 mm Hg (UKPDS) (161), 144/81 mm Hg (HOT) (160, 164) und 140/77 mm Hg (MICRO HOPE) (169) gezeigt werden. Diese Studien zeigen weiterhin, dass diastolische Werte zwischen 77 mm Hg und 82 mm Hg durch eine medikamentöse Therapie erreicht werden können und sich dies prognostisch günstig auswirkt.

In nur wenigen Studien wurde der mittlere systolische Blutdruck auf Werte unter 140 mm Hg gesenkt. In den zwei ABCD-Studien konnten Werte von 132/78 mm Hg (ABCD-HAT) bzw. 128/75 mm Hg (ABCD-NT) erreicht werden (162, 156). Allerdings war in beiden Studien die positive Wirkung der intensiven Blutdrucksenkung bezüglich kardiovaskulärer Morbidität nicht beeindruckend. Es kam nur in der ABCD-HT-Studie (162) zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität und in der ABCD-NT-Studie (156) zu einer signifikanten Senkung der Schlaganfallrate. Innerhalb des UKPDS-Programmes (170) 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. In der HOT-Studie wurde keine signifikante Senkung der kardiovaskulären Ereignisse bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (Serum-Kreatininwerte 1,3 mg/dl bzw. 1,5 mg/dl) gefunden (164, 40).

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 Ziel-Blutdruck 130/80 mm Hg betragen. Die Ziel-Blutdruckwerte sind Empfehlungen, welche in jedem Falle individuell angepasst und bestimmt werden müssen. Für Hochdruckpatienten

und hypertensive Diabetiker gilt, dass niedrigere Blutdruckwerte angestrebt werden sollen, falls die Patienten diese tolerieren. Die Entscheidung über die angestrebten Blutdruckwerte der Therapie ist eine ärztliche Entscheidung, in der, außer den Leitlinien, die jeweilige Situation des Patienten berücksichtigt werden muss.

Es ist noch einmal darauf hinzuweisen, dass den oben diskutierten Ziel-Blutdruckwerten 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.

Box 7 Behandlungsziele

- Das primäre Behandlungsziel für Patienten mit Bluthochdruck ist es, das Langzeitriskos von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität maximal zu reduzieren. Dies erfordert sowohl die Behandlung aller reversibler Risikofaktoren, einschließlich Rauchen, Dyslipidämie oder Diabetes, und die entsprechende Behandlung von klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankungen als auch die Behandlung des erhöhtem Blutdrucks selbst.
- Basierend auf den derzeitigen Studien gilt die Empfehlung, dass systolischer wie auch diastolischer Blutdruck drastisch gesenkt werden sollen. Die Zielblutdruckwerte sollten unter 140/90 mm Hg liegen und unter 130/80 mm Hg bei Diabetikern. Dabei sollte man jedoch bedenken, dass besonders bei älteren Menschen systolische Werte unter 140 mm Hg möglicherweise schwer zu erreichen sind.

Änderungen des Lebensstils

Der Veränderung des Lebensstils kommt als Grundlage der antihypertensiven Bemühungen 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 (171). 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 unabhängige Effekt des Rauchens auf den Blutdruck selbst ist klein und die Beendigung des Rauchens senkt den Blutdruck nicht (172, 173). Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Rauchern trotzdem dramatisch erhöht (171). 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 β -Blocker einschränkt (174, 175) und die Wirkung einer intensiven Blutdruck-Therapie beeinträchtigt (164). Die Patienten sollten im Gespräch über die Möglichkeiten des Nikotinersatzes (176, 177) oder einer Therapie mit Buspiron unterrichtet werden (177, 178).

Senkung des Alkoholkonsums

Zwischen dem Alkoholkonsum, der Höhe des Blutdruckes und der Prävalenz der Hypertonie in der Gesamtbevölkerung besteht eine lineare Beziehung (179). Eine vermehrte Konsumtion von Alkohol

ist weiterhin verknüpft mit einem ansteigendem Risiko für einen Schlaganfall (180). 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 (181). 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 (182). 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 (183, 184). Auch eine Reduktion des Kochsalzverbrauches unterstützt die blutdrucksenkende Wirkung der Gewichtsreduktion (185). Die körperliche Fitness ist ein sensibler Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität, und dies unabhängig von Blutdruck und anderen Risikofaktoren (186). Deshalb sollten alle Patienten mit hohem Blutdruck zu regelmäßiger körperlicher Aktivität ermutigt werden. Dazu zählen Spazieren gehen, Laufen und Schwimmen, die Aktivitäten sollten 3 – 4 x pro Woche über 30 bis 45 min durchgeführt werden. (187). Es ist gezeigt worden, dass auch eine geringe Zunahme der körperlichen Bewegung den systolischen Blutdruck um 4 – 8 mm senken kann (188 – 190). Einschränkend muss den Patienten erklärt werden, dass isometrische Kraftanstrengungen wie Gewichtheben einen Blutdruck-steigernden 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.

Box 8 Veränderungen der Lebensweise

1. Veränderungen der Lebensweise sollten, wenn möglich, bei allen Patienten vorgenommen werden. Dies betrifft auch Patienten mit hoch normalem Blutdruck und Patienten, die einer medikamentösen Behandlung bedürfen. Diese Veränderung der Lebensweise hat das Ziel, den Blutdruck zu senken und andere Risikofaktoren bzw. bereits manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen besser therapieren zu können.
2. Die Veränderung der Lebensweise umfasst folgende Maßnahmen:
 1. Aufgabe des Rauchens
 2. Gewichtsreduktion
 3. Reduzierung des Alkoholkonsums
 4. Körperliche Betätigung
 5. Reduzierung des Salzverbrauchs
 6. Erhöhung des Obst- und Gemüsekonsums und Verminderung der Aufnahme von gesättigten Fetten und der gesamten Fettaufnahme.

Deu

Reduktion des Kochsalzkonsums und diätetische Maßnahmen

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Kochsalzzufuhr zu Blutdruckerhöhung und der gesteigerten Prävalenz der Hypertonie beiträgt (191). 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 (192). Andere diätetische Maßnahmen verstärken diesen blutdrucksenkenden Effekt (193). 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 (194). Auch der Verzehr von Fisch bei gleichzeitiger Reduktion gesättigter Fette und Cholesterin in der Nahrung senkt den Blutdruck (195). In der DASH-Studie ist gezeigt worden, dass diese diätetischen Maßnahmen den Blutdruck senken und auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig beeinflussen (196).

Medikamentöse antihypertensive Behandlung

Einleitung

Die Empfehlungen zur medikamentösen antihypertensiven Therapie stützen sich auf die vorhandene Evidenz aus großen randomisierten Studien zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. 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 erfahren wird. Die wichtigste Einschränkung der randomisierten Therapiestudien ist ihre relativ kurze Dauer. In der Regel werden diese Studien über vier bis fünf Jahre durchgeführt. In der Praxis ist die zusätzliche Lebenserwartung und damit die Dauer der antihypertensiven Therapie bei Patienten im mittleren Lebensalter ungefähr 20 bis 30 Jahre (34, 197). 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 Mortalität) aufweisen. In einigen Studien sind solche sog. "weiche Endpunkte" wie Herzinsuffizienz, Hospitalisierung, Angina pectoris etc. sinnvoll zur Diskriminierung der Wirkung verschiedener Medikamente verwendet worden. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen der Verbesserung eines Endorganschadens und der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bislang weitgehend unbewiesen. Es gibt jedoch eine große Anzahl von Untersuchungen, welche andeuten, dass eine Verbesserung von Endorganschäden von prädiktiver Bedeutung für spätere kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität 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.

Box 9 Nutzen und Grenzen von event-basierten klinisch-randomisierten Versuchen

Nutzen

- Eine Randomisierung ist die sicherste Methode einen Bias zu vermeiden
- Eine große Patientenzahl garantiert, dass Unterschiede bezüglich der primären Endpunkte erkannt werden können.
- Die meisten Ereignisse, die als Endpunkte benutzt werden, sind gut definierte Ereignisse mit klinischer Relevanz.

Grenzen

- Patientenselektion (zumeist Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko): Eine Extrapolation auf Patienten mit einem anderen Risiko ist zweifelhaft.
- Die meisten Studien sind nicht stark genug für sekundäre Endpunkte.
- Die in Studien angewandten Therapieprogramme weichen häufig von denen in der klinischen Praxis angewandten ab.
- Die Compliance von in Studien eingeschlossenen Patienten ist viel höher als in der klinischen Praxis.
- Kontrollierte randomisierte Studien dauern 4-5 Jahre, während die Lebenserwartung von Hypertonikern mittleren Alters 20-30 Jahre beträgt.

Vergleich einer medikamentösen antihypertensiven Therapie mit Placebo

Die meisten dieser Studien, welche die Wirkung einer medikamentösen Therapie mit einer Placebo-Behandlung verglichen haben, sind durch Meta-Analysen (198) zusammengefasst worden. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Studien zur systolisch-diastolischen Hypertonie (5, 199) und der Studien bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (200) zusammengefasst. Die antihypertensive Behandlung führt zu einer signifikanten Abnahme der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität bei beiden Formen der Hypertonie. Bei der Analyse der Todesursachen konnten Collins und Mitarbeiter (5) 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 Meta-Analyse der älteren Patienten eine signifikante Senkung der koronaren Mortalität um 26 % ($p < 0,01$) gezeigt werden konnte (201). Werden tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle zusammengefasst und alle koronaren Ereignisse kombiniert, ist die antihypertensive Therapie bei beiden Formen der Hypertonie hoch signifikant wirksam.

Die sog. Blood-Pressure-Lowering-Treatment-Trialists-Collaboration (163) hat eine getrennte Meta-Analyse der Placebo-kontrollierten Studien für Calciumantagonisten bzw. ACE-Hemmer durchgeführt. Sie konnten zeigen, dass beide Behandlungsstrategien zu einer ähnlichen Abnahme der kardiovaskulären Ereignisse wie Betablockern bzw. Diuretika führen.

Tabelle 6 Abnahme des relativen Risikos bei Patienten unter antihypertensiver Therapie versus Placebo oder ohne Therapie

	Systolische-diastolische Hypertonie		Isolierte systolische Hypertonie	
	Risikoreduktion	P	Risikoreduktion	P
Mortalität				
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

P = Placebo

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 sogenannten "INDANA-Arbeitsgruppe" untersucht. Diese Untersuchung gründet sich auf die Metaanalyse von sieben großen randomisierten Studien mit insgesamt 40.777 Patienten (202). 49 % dieser Patienten waren Männer. Die Analyse der Ereignisse zeigte eine signifikante Reduktion für Schlaganfall (-43 %, $p < 0,001$) und tödliche Myokardinfarkte bei Männern (-17 %, $p < 0,001$). Auch die nicht tödlichen Ereignisse waren signifikant niedriger. Bei Frauen wurden insgesamt deutlich weniger kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet. Eine signifikante Wirkung der antihypertensiven Therapie wurde allerdings nur bei tödlichen Schlaganfällen (-29 %, $p < 0,05$) und für den kombinierten Endpunkt tödliche und nicht

tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (-26 %, $p = 0,001$) beobachtet (-38 %, $p < 0,001$). Die anderen Parameter wurden bei den Frauen durch die antihypertensive Therapie nicht signifikant beeinflusst. Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung, dass die Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch die antihypertensive Therapie bei Männern und Frauen vergleichbar zu sein scheint. Allerdings war das Risiko zwischen den Behandelten und den Kontrollgruppen bezüglich Männern und Frauen nicht unterschiedlich, so dass die Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch die antihypertensive Therapie bei Männern und Frauen relativ betrachtet gleich zu sein scheint.

Die kürzlich publizierte SCOPE-Studie (203) ist in die bisher erörterten Meta-Analysen noch nicht eingegangen. In dieser Studie wurden 4973 ältere Patienten mit Hypertonie entweder mit einem Angiotensin II Typ 1 (AT_1)-Rezeptorantagonisten oder Placebo behandelt. Da alle Patienten zusätzlich mit anderen Hypertensiva behandelt wurden, zeigte diese Studie letztlich den Vergleich einer antihypertensiven Behandlung zwischen einem AT_1 -Antagonisten und anderen hypertensiven Medikamenten. Die Blutdrucksenkung mit dem AT_1 -Antagonisten war ausgeprägter als in der Vergleichsgruppe (-3,2/1,6 mm Hg). Der primäre Endpunkt (Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Mortalität) war zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich (-11% ; $p=0,19$). Der AT_1 -Antagonisten zeigte jedoch eine bessere Wirkung auf den sekundären Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall (-28 %, $p = 0,004$). Weitere Placebo-kontrollierte Studien untersuchten die Wirkung von AT_1 -Antagonisten bei Patienten mit Typ II-Diabetes mellitus und Nephropathie (204, 205, 206). In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass über die Blutdrucksenkung hinaus spezifische Wirkungen der AT_1 -Antagonisten bezüglich der renoprotektiven Wirkung vorhanden waren. Die letzteren Studien weisen möglicherweise darauf hin, dass eine antihypertensive Behandlung mit AT_1 -Antagonisten über die Blutdrucksenkung hinaus spezifische Wirkungen auf das Gehirn und die Nieren entfalten können.

Vergleich unterschiedlicher Antihypertensiva

In den letzten Jahren haben zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien die Wirkung unterschiedlicher Klassen von Antihypertensiva auf Mortalität und Morbidität der Patienten untersucht. Im Allgemeinen wurden in diesen Studien sog. „ältere Antihypertensiva“ (Diuretika und Betablocker) mit sog. „neueren“ Substanzklassen“ (Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren, AT_1 -Antagonisten) verglichen. Nur gelegentlich wurden die Medikamente innerhalb der Gruppe der neueren Antihypertensiva miteinander verglichen. Der Vergleich von lang wirksamen Calciumantagonisten mit Betablockern und Diuretika wurde in neun Studien mit insgesamt 67.435 randomisierten Patienten durchgeführt (100, 167, 207 – 213). Diese Studien wurden kürzlich einer Meta-Analyse unterzogen

(214). Für keinen der untersuchten Endpunkte (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität, alle kardiovaskulären Ereignisse, Schlaganfall und Myokardinfarkt) wurde ein signifikanter Unterschied beobachtet. Insgesamt zeigte sich keine Überlegenheit der Calciumantagonisten gegenüber Diuretika und Betablocker. Die Calciumantagonisten wiesen jedoch eine bessere Protektion gegen tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle auf. Wurde bei diesen Berechnungen die sog. CONVINC-Studie (213) mit Verapamil weggelassen, erreichte dieser Unterschied zwischen Calciumantagonisten und Diuretika/Betablocker ein Signifikanzniveau von $p=0,02$. Auf der anderen Seite waren die Calciumantagonisten bei der Verhinderung der Herzinsuffizienz weniger wirksam, unabhängig davon, ob die CONVINC Studie einbezogen oder ausgeschlossen wurde ($p<0.0001$).

Die gleichen Autoren haben auch die Therapie mit ACE-Inhibitoren versus Betablocker und Diuretika in 5 großen randomisierten Studien mit insgesamt 46.553 Patienten analysiert (214, 167, 209, 215 – 217). Auch hier zeigte sich bei der Gesamtauswertung (gepoolte Odds-Ratio) kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit ACE-Inhibitoren und der konventionellen Therapie mit Betablockern und Diuretika bezüglich der kardiovaskulären und Gesamtmortalität, alle kardiovaskulären Ereignisse, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz. Bezüglich des Endpunktes Schlaganfall war die Behandlung mit ACE-Inhibitoren schlechter als die konventionelle Therapie (Odds-Ratio 1,10, 95 % Konfidenzintervall 1,01 – 1,20, $p = 0,03$). Bei der Testung des p-Wertes für Heterogenität fanden sich keine signifikanten Unterschiede für die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt. Signifikante Unterschiede zu Ungunsten der ACE-Inhibitoren waren jedoch nachweisbar bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt ($p = 0,006$) und Herzinsuffizienz ($p = 0,04$). Diese Unterschiede kamen hauptsächlich durch die ALLHAT-Studie zustande (167). In dieser groß angelegten Studie wurden die verschiedenen Klassen von Antihypertensiva an einem großen Kollektiv von US-Patienten miteinander verglichen. Im Vergleich zu einer diuretischen Therapie zeigten die ALLHAT-Patienten unter der ACE-Hemmer-Therapie ein größeres Risiko für Schlaganfall (1,15, 95 % Konfidenzintervall, 1,02 – 1,30, $P = 0,02$), Herzinsuffizienz (1,19 . 95 % Konfidenzintervall, 1,07 – 1,31, $P < 0,001$) und den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Erkrankungen (1,10, 95 % Konfidenzintervall 1,05 – 1,16, $P < 0,001$) (167). In der ALLHAT-Studie war auch der Vergleich zwischen Diuretika und dem Alpha-Blocker Doxazosin zu Ungunsten des Alpha-Blockers frühzeitig beendet worden (166). Die ALLHAT-Studie ist die bislang größte doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie an 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 der ALLHAT-Studie 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 ALLHAT-Studie die Fortsetzung einer diuretischen Therapie mit dem Wechsel zu einer anderen antihypertensiven Therapiestrategie verglichen wurde. Patienten mit kompensierter Herzinsuffizienz wurden durch den Wechsel vom Diuretikum auf ein anderes Antihypertensivum eine spezifische Therapiemaßnahme entzogen.
2. Die diuretische Therapie führt in der ALLHAT-Studie 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 insgesamt, bei Afroamerikanern 4 mm Hg, erhöht. 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 der ALLHAT-Studie wurden teilweise sympatholytische Medikamente verwendet, die nicht modernen Therapiestrategien entsprechen (Atenolol, Clonidin und/oder Reserpin). Diese Kombinationen begünstigen eine Kombinationstherapie mit Diuretika, weit mehr als mit ACE-Inhibitoren oder Alpha-Blockern.
4. In der ALLHAT-Studie wurde keine systematische Endpunktanalyse durchgeführt. Dies beeinträchtigt die Auswertung von Ergebnissen mit klinisch-diagnostischen Endpunkten, wie z. B. Herzinsuffizienz.

Trotz dieser Einschränkung unterstützt die ALLHAT-Studie in Übereinstimmung mit anderen Daten die Schlussfolgerung, dass die wesentliche Wirkung einer antihypertensiven Therapie in der erfolgreichen Blutdrucksenkung liegt. Die ALLHAT-Studie bestätigt damit andere Meta-Analysen der Blood-Pressure Lowering-Treatment-Trialists-Collaboration Gruppe (163) und die Meinung der WHO/ISH (2). Vergleichbare Ergebnisse hat auch die INVEST-Studie erbracht, welche eine Therapie mit Verapamil überwiegend in Kombination mit einem ACE-Inhibitor (Trandolapril) oder einem Betablocker überwiegend in Kombination mit einem Diuretikum untersuchte (483).

Zwei große Studien sind derzeit verfügbar, in denen AT₁-Antagonisten eingesetzt wurden. In der LIFE-Studie (218) wurde die Wirkung des AT₁-Antagonisten Losartan mit dem Betablocker Atenolol bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie verglichen. Die Blutdrucksenkung war in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich im Vergleich eine signifikante, 13%ige relative 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). In der SCOPE-Studie (203) wurde der AT₁-Antagonist Candesartan bei älteren Patienten ursprünglich mit

Placebo verglichen. Da in der Placebo-Gruppe aus ethischen Gründen die Mehrzahl ebenfalls medikamentös antihypertensiv behandelt wurde, ist die SCOPE Studie letztlich ein Vergleich einer Therapie mit einem AT₁-Antagonisten und einer Therapie mit Diuretika, Betablocker oder Calciumantagonisten. Nach einer Behandlungsdauer von 3,7 Jahren zeigte sich ein 11%iger, jedoch nicht signifikanter Abfall in den kardiovaskulären Endpunkten. Auch hier war der Unterschied im Wesentlichen durch die Wirkung des AT₁-Antagonisten auf den (nicht-tödlichen) Schlaganfall zu erklären (-28 %, p = 0,04). Einschränkend muss erwähnt werden, dass in dieser Studie der Blutdruck unter Candesartan gegenüber der Kontrollgruppe effektiver gesenkt war (3,2/1,6 mm Hg).

Therapiestudien mit intermediären Endpunkten (Endorganschäden)

Linksventrikuläre Hypertrophie: Viele Studien haben die Wirkung von unterschiedlichen hypertensiven Medikamenten auf die Hypertonie-assoziierte linksventrikuläre Hypertrophie untersucht. In den meisten Fällen wurde die linksventrikuläre Masse echokardiographisch bestimmt. Einschränkend ist, dass nur wenige diese Studien strikte Kriterien für die Messung der linksventrikulären Hypertrophie eingehalten haben. Aus diesem Grund ist die Aussage von Meta-Analysen diskussionswürdig (219, 220). Da Studien an Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertonie nicht Placebo-kontrolliert sind, sondern aktive Behandlungen vergleichen, müssen in diese Studien große Patientenzahlen eingeschlossen werden. Außerdem sind methodische Anstrengungen notwendig, die Qualität der Daten sicherzustellen z.B. über eine verblindete Auswertung der Echokardiogramme. Studien, welche diese Qualitätskriterien erfüllen, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der LIFE-Studie (221) wurde eine Überlegenheit des Diuretikums Indapamid über den ACE-Inhibitor Enalapril nach 12-monatiger (nicht nach 6-monatiger) Therapie gezeigt. Drei Studien, ELVERA (222), PRESERVE (223) und FOAM (224), zeigen eine vergleichbare Regression unter der Behandlung mit einem ACE-Inhibitor bzw. mit lang wirksamen Calciumantagonisten. Die CATCH-Studie (225) fand eine vergleichbare Regression unter der Behandlung mit dem AT₁-Antagonisten und einem ACE-Hemmer. Auch in der ELSA-Studie (226) wurde über eine vergleichbare Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie nach einem und vier Jahren unter der Behandlung mit einem Calciumantagonisten und einem Betablocker berichtet. In einer weiteren Gruppe von Studien wurde eine Überlegenheit von AT₁-Antagonisten gegenüber dem Betablocker Atenolol gezeigt (227 – 229). Es konnte gezeigt werden, dass der Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie mit einer Verbesserung der systolischen Funktion einhergeht (230). Die große und langfristig angelegte LIFE-Studie (218) fand in Übereinstimmung mit Daten aus der FRAMINGHAM- (231) und der HOPE-Studie (232), dass eine effektivere Regression der elektrokardiographisch bestimmten linksventrikulären Hypertrophie mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht. In einer Substudie von LIFE wurden diese Daten mittels echokardiographischer Untersuchungen bestätigt (233). Diese Befunde

werden von kleineren Studien unterstützt (234, 235). Zusätzlich konnte in einer weiteren Studie im Vergleich zwischen Losartan und Atenolol (REGAAL-Studie) (229) gezeigt werden, dass die Behandlung mit dem AT₁-Antagonisten zu einem Abfall natriuretischer Peptide führte, während die Behandlung mit dem Betablocker Atenolol diesen Marker der Herzinsuffizienz weiter erhöhte. In zukünftigen Studien sollte die Wirkung der antihypertensiven Therapie auf die interstitielle Fibrose und den Kollagengehalt des Herzmuskels untersucht werden. Diese Untersuchungen könnten spezifische zelluläre Wirkungen von Antihypertensiva bei linksventrikulärer Hypertrophie zeigen.

Gefäßwand und Atherosklerose. Verschiedene randomisierte Studien haben die langfristige Wirkung von verschiedenen 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 positive Wirkung auf diesen spezifischen Endpunkt aufweisen. In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde die Überlegenheit von Amlodipin über eine Placebothherapie nachgewiesen (236). In drei Studien konnte die Überlegenheit einer Behandlung mit den Calciumantagonisten Isradipin, Verapamil oder Nifedipin im Vergleich zu einer Diuretikatherapie gezeigt werden (207, 98, 237). 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 (100). Die Evidenz für eine spezifische Wirkung von ACE-Inhibitoren auf Gefäßwanddicke und Atherosklerose ist widersprüchlich. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte keine Wirkung von Ramipril auf die Intima Media-Dicke nachgewiesen werden (238). Eine weitere Studie zeigte jedoch eine verlangsamte Zunahme der Wanddicke unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer (239). Eine Wirkung der ACE-Hemmer auf die Gefäßwand wird auch durch die Ergebnisse der PHYLLIS-Studie unterstützt (240).

Nierenfunktion. In vielen Studien ist die Wirkung einer antihypertensiven Therapie auf die Nierenfunktion von Diabetikern untersucht worden. Zusammenfassend zeigt sich in den verschiedenen Studien, dass bei diabetischen Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung die Progression der Niereninsuffizienz durch die Behandlung mit einem AT₁-Antagonisten verlangsamt werden kann. Dies wurde für Losartan (204) und Irbesartan (205) gezeigt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine stärkere Blutdrucksenkung eine zusätzliche Reduzierung von Proteinurie und Mikroalbuminurie bewirkte. In einer kürzlich veröffentlichten Übersicht (168) zeigte sich, dass von den sechs Studien an Patienten mit diabetischen Nephropathie vier keinen Unterschied in der renoprotektiven Wirkung bei unterschiedlichen Behandlungsstrategien nachweisen konnten (215, 212, 156, 241). Nur die beiden oben beschriebenen Studien (204, 205) wiesen eine Überlegenheit von AT₁-

Antagonisten gegenüber alternativen Behandlungsstrategien auf. In der ALLHAT-Studie, welche 36 % Patienten mit Diabetes mellitus einschloss, wurde kein Unterschied in den verschiedenen Behandlungsarmen bezüglich der Progression der Nierenfunktion festgestellt. Allerdings wurden Proteinurie und Mikroalbuminurie nicht evaluiert. Möglicherweise ist die Wirkung auf die Nierenfunktion durch die gute Blutdrucksenkung (134 –136/75 mm Hg) erklärbar (167).

Die Studien zur Wirkung von Antihypertensiva auf die Nierenfunktion bei nicht diabetischen Patienten sind kürzlich in einer Meta-Analyse zusammengefasst worden (243). Es zeigte sich in dieser Analyse, dass Patienten, deren Blutdruck auf im Mittel 139/85 mm Hg anstelle 144/87 mm Hg gesenkt wurde, eine wesentlich langsamere Progression der Niereninsuffizienz aufwiesen. Es blieb jedoch in dieser Meta-Analyse unklar, ob dieser Effekt durch den niedrigeren Blutdruck erzielt, oder aber durch eine spezifische Behandlungsoption (ACE-Inhibition) erreicht wurde.

Zusammenfassend scheint es, dass bei Patienten mit Nierenerkrankungen sowohl die aggressive Blutdrucksenkung als auch die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems wichtig ist. 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 durch eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems vermindert werden kann (155, 212, 216, 218, 246, 203). In einer Meta-Analyse, die mehr als 40.000 randomisierte Patienten umfasst, konnte gezeigt werden, dass in allen Studien eine hoch signifikante Verminderung der Diabetesinzidenz beobachtet worden ist. Auch in der ALLHAT-Studie (167) war die Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus bei Patienten unter Amlodipin bzw. Lisinopril niedriger als bei Patienten, welche mit Chlorthalidon behandelt wurden.

Therapeutische Strategien

Prinzipien der medikamentösen Behandlung: Monotherapie versus Kombinationstherapie. Bei den meisten Patienten mit Hypertonie sollte die Therapie einschleichend begonnen werden und die Zielblutdruckwerte über einen Zeitraum von mehreren Wochen erreicht werden. Um die Zielblutdruckwerte zu erreichen, benötigt eine größere Gruppe von 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 der ALLHAT-Studie, in der vor allem Patienten mit Hypertonie Grad 1 und 2 behandelt wurden, erhielten 60 % der Patienten langfristig eine Monotherapie (167). In der HOT-Studie (160) 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 kürzlich abgeschlossenen Studien zur diabetischen Nephropathie (204, 205) wurden im Mittel 2,5 bzw. 3 antihypertensive Medikamente zusätzlich zur Studienmedikation (AT₁-Antagonisten) benötigt.

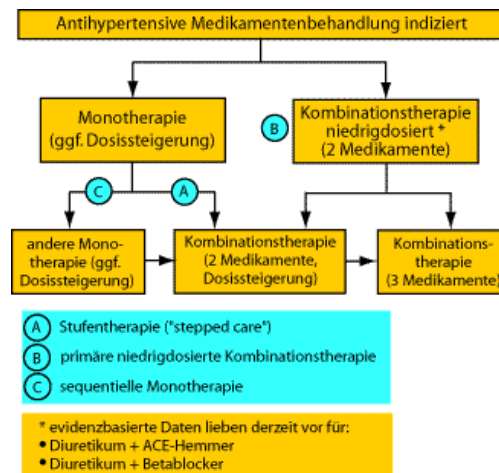
Box 10 Monotherapie vs Kombinationstherapie

- Bei den meisten, wenn nicht allen Hypertoniepatienten sollte die Behandlung allmählich begonnen und die Zielblutdruckwerte fortschreitend im Verlauf von Wochen erreicht werden.
- Um die Zielblutdruckwerte zu erreichen, ist es wahrscheinlich, dass ein großer Teil der Patienten eine Kombinationstherapie mit mehr als einem Wirkstoff benötigt.
- Entsprechend dem Anfangsblutdruck und dem Auftreten oder Ausbleiben von Komplikationen, erscheint es angemessen, entweder mit einer niedrigen Dosis einer Einzelsubstanz oder mit einer niedrigen Dosis einer Kombination von zwei Substanzen zu beginnen.
- Es gibt Vor- und Nachteile bei beiden Ansätzen.

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 (Abbildung 2). Die Einleitung der antihypertensiven Therapie mit einer Kombinationstherapie wurde bereits in einer der ersten Behandlungsstudien der Veterans-Administration (VA)-Studie untersucht (247, 248). Auch in der kürzlich abgeschlossenen PROGRESS-Studie (154) 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. Die Erhöhung der Dosis führt in der Regel jedoch zu einer Zunahme der Nebenwirkungen. Die dritte Möglichkeit ist die („second line“) Kombinationstherapie. 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.

Abb. 2



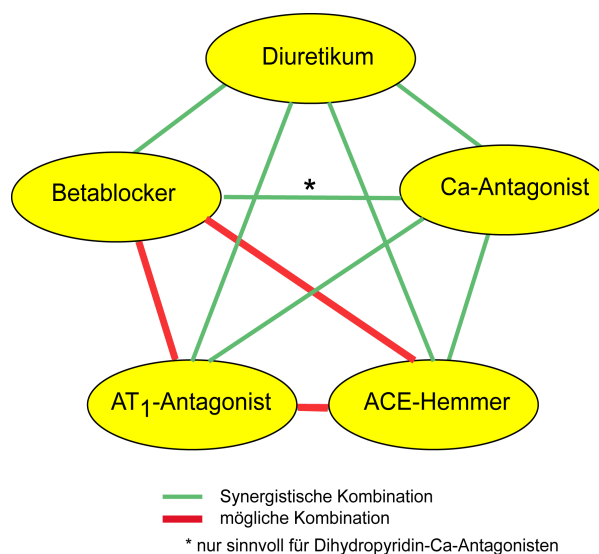
Der Vorteil einer niedrig dosierten Monotherapie ist, dass bei Unverträglichkeit oder Auftreten von Nebenwirkungen der Patient leicht mit einem Medikament einer anderen Klasse behandelt werden kann. Es ist damit möglich, das Medikamente herauszufinden, das für den jeweiligen Patienten am besten geeignet 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 unnötigen 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 3):

- Diuretika und Betablocker
- Diuretika und ACE-Inhibitoren bzw. AT₁-Antagonisten
- Dihydropyridin-Calciumantagonisten und Betablocker
- Calciumantagonisten und ACE-Inhibitoren bzw. AT₁-Antagonisten
- Calciumantagonisten und Diuretika
- α -Blocker und β -Blocker
- Andere Kombinationen, z.B. mit zentral wirkenden α -2-Adreno-Rezeptor-Agonisten oder ACE-Inhibitoren und Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten. 3 und mehr Medikamente sind für viele Patienten notwendig

Abb. 3



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 und die Blutdruckschwankungen während des Tages reduzieren und darüber die Rate von kardiovaskulären Ereignissen und die Entwicklung von Endorganschäden günstig beeinflussen (249, 250).

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 sind, z. B. Knöchelödeme bei Dihydropyridinen oder Durchblutungsstörungen und körperliche Schwäche bei unterschiedlichen Betablockern.

Wahl der antihypertensiven Medikamente. 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 (3, 4, 2).

Gleichzeitig gibt es jedoch eine Vielzahl von Studien, welche eine spezifische Wirkung eines Medikamentes auf bestimmte Organe oder in bestimmten Patientengruppen befürworten. So ist gezeigt worden, dass AT₁-Antagonisten bei gleicher Blutdrucksenkung effizienter das Auftreten eines Schlaganfalls verhindern als Betablocker oder andere hypertensive Therapiestrategien (218, 203). Insbesondere ist diese protektive Wirkung auf das Gehirn bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie oder älteren Patienten nachgewiesen worden (219, 203). Der Einsatz von Thiazid-Diuretika entweder als Monotherapie oder in der Kombination scheint effektiver als andere Therapieoptionen eine Herzinsuffizienz zu verhindern (212, 167). 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 (204 – 206, 243 – 245). AT₁-Antagonisten scheinen bezüglich der Regression einer linksventrikulären Hypertrophie dem Einsatz von β -Blockern überlegen zu sein (218, 227 – 229). Die Therapie mit Calciumantagonisten scheint effektiver als Diuretika und β -Blocker und eine Therapie mit ACE-Hemmern effektiver als Diuretika eine protektive Wirkung auf die Atherosklerose im Bereich der Arteria Carotis zu haben (98, 100, 207, 237). Antihypertensive Medikamente unterscheiden sich bezüglich ihrer Nebenwirkungen bei den einzelnen Patienten erheblich und die Akzeptanz der Patienten für die jeweilige antihypertensive Therapie ist für den therapeutischen Erfolg mit entscheidend.

Zusammengefasst sind alle großen Klassen der antihypertensiven Medikamente (Diuretika, β -Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT₁-Antagonisten) für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer antihypertensiven Therapie geeignet. Nach den Ergebnissen der ALLHAT-Studie (166) scheinen α -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 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. Andere Faktoren, die den Einsatz einer bestimmten Medikamentenklasse notwendig machen bzw. limitieren.
6. 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. Die Indikationen und Kontraindikationen der verschiedenen Antihypertensiva sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Tab. 7 Indikationen und Kontraindikationen der wichtigsten Klassen von Antihypertensiva

Substanzklasse	Einzusetzen bei:	Kontraindikationen	
		Absolut	möglich
Thiaziddiuretika	Herzinsuffizienz Ältere Hypertoniker Isolierte syst. Hypertonie	Gicht	Schwangerschaft
Schleifendiuretika	Niereninsuffizienz Herzinsuffizienz		
Aldosteronantagonisten	Herzinsuffizienz Nach Herzinfarkt	Nierenversagen Hyperkaliämie	
Beta-Blocker	Angina pectoris Nach Herzinfarkt Herzinsuffizienz (einschleichend dosieren) Schwangerschaft Tachyarrhythmien	Asthma COPD AV-Block II und III	pAVK Glukoseintoleranz Sportler und körperlich aktive Patienten
Calciumantagonisten (Dihydropyridine)	Ältere Patienten Isolierte syst. Hypertonie Angina pectoris pAVK Atherosklerose der Carotiden Schwangerschaft		Tachyarrhythmien Herzschwäche
Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem)	Angina pectoris Atherosklerose der Carotiden Supraventrikuläre Tachykardie	AV-Block II und III Herzinsuffizienz	
ACE-Hemmer	Herzinsuffizienz LV-Dysfunktion Nach Herzinfarkt Nichtdiabetische Nephropathie Nephropathie bei Typ-1-Diabetes Proteinurie	Schwangerschaft Hyperkaliämie Beidseitige Nierenarterienstenose	
Angiotensin II-Antagonisten (Sartane)	Type 2 Nephropathie Diabetische Microalbuminurie Proteinurie LV-Hypertrophie ACE-Hemmer-Husten	Schwangerschaft Hyperkaliämie Beidseitige Nierenarterienstenose	
Alpha-Blocker	Prostata-Hyperplasie Hyperlipidämie	Orthostatische Hypotonie	Herzschwäche

Referenzen

CT, kontrollierte Studie; GL, Leitlinien; MA, Meta-Analyse; 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 Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15:1300–1331. GL
- 4 Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434–1503. GL
- 5 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
- 6 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
- 7 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
- 8 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
- 9 Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38:827–832.
- 10 O'Rourke MF. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:1901–1915. OS
- 11 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

- 12 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
- 13 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
- 14 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 1044 Journal of Hypertension 2003, Vol 21 No 6 systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:673–680. OS
- 15 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
- 16 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager 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
- 17 Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27:37–42. RV
- 18 Zanchetti A, Mancia G. Editor's Corner. New year, new challenges. *J Hypertens* 2003; 21:1–2.
- 19 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
- 20 Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10:223S–229S.
- 21 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
- 22 Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk–benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320:709–710. OS
- 23 Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356–362. OS
- 24 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

- 25 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
- 26 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
- 27 Rodes A, Sans S, Balana LL, Paluzie G, Aguilera R, Balaguer-Vintro I. Recruitment methods and differences in early, late and non-respondents in the first MONICA–Catalonia population survey. *Rev Epidemiol Sante´ Publique* 1990; 38:447–453. OS
- 28 Schroll M, Jorgensen T, Ingerslev J. The Glostrup Population Studies, 1964–1992. *Dan Med Bull* 1992; 39:204–207. OS
- 29 Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, Lowel H. 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
- 30 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. *BMJ* 1997; 315:722–729. OS
- 31 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
- 32 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. *BMJ* 2001; 323:75–81. OS
- 33 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
- 34 Simpson FO. Guidelines for antihypertensive therapy: problems with a strategy based on absolute cardiovascular risk. *J Hypertens* 1996; 14:683–689.
- 35 Zanchetti A. Antihypertensive therapy. How to evaluate the benefits. *Am J Cardiol* 1997; 79:3–8. 36 Franklin SS, Wong ND. Cardiovascular risk evaluation: an inexact science. *J Hypertens* 2002; 20:2127–2130.
- 37 Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286– 288.
- 38 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

- 39 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. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:1149–1159. OS
- 40 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
- 41 Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363–369. RV
- 42 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
- 43 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 funduscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2:702–706. OS
- 44 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
- 45 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
- 46 Chalmers JP, Zanchetti A (co-chairmen). Hypertension control. Report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1996. GL
- 47 Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G (editors): *Handbook of hypertension: pathophysiology of hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997, pp. 117–169. RV
- 48 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21:821–848. GL
- 49 O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531–536. GL
- 50 Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36:894–900. RV

- 51 Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95:1464–1470. OS
- 52 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29:22–29. OS
- 53 Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536. OS
- 54 Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19:1981–1989. OS
- 55 Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1:251–254. OS
- 56 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16:971–975. OS
- 57 Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien E, Cle'ment D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282:539–546. OS
- 58 Robinson TG, Dawson SN, Ahmed U, Manktelow B, Fortherby MD, Potter JF. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens* 2001; 19:2127–2134. OS 2003 Guidelines for Management of Hypertension 1045
- 59 Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7:597–601.
- 60 Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:311–315.
- 61 Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10:385–391.
- 62 Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12:469–473.

- 63 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10:1201–1207. OS
- 64 Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a metaanalysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:723–727. MA
- 65 Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13:1377–1390. OS
- 66 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32:255–259. OS
- 67 Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, et al. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10:798–803. OS
- 68 Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10:58–67. RT
- 69 Mengden T, Vetter H, Tisler A, Illyes M. Tele-monitoring of home blood pressure. *Blood Press Monit* 2001; 6:185–189.
- 70 Fagard R, Pardaens K, Staessen J, Thijs L, Amery A. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise. *Hypertension* 1996; 26:31–36. OS
- 71 Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension* 1996; 27:324–329. OS
- 72 Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19:1343–1348. OS
- 73 Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16:1215–1217.
- 74 Harshfield GA, James GD, Schluskel Y, Yee LS, Blank SG, Pickering TG. Do laboratory tests of blood pressure reactivity predict blood pressure changes during everyday life? *Am J Hypertens* 1988; 1: 168–174. OS
- 75 Pickering T, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225–228. OS
- 76 Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31:1185–1189.

- 77 Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V. White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4:333–341. GL
- 78 Segà R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104:1385–1392. OS
- 79 Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20:639–644. OS
- 80 Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999; 131:564–572. OS
- 81 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197. GL
- 82 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539–553. GL
- 83 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
- 84 Devereux RB, Palmieri V, Liu JE, Wachtell K, Bella JN, Boman K, et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002; 20:1445–1450. OS
- 85 Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391–1398. OS
- 86 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566. OS
- 87 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.
- 88 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345–352. OS

- 89 Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:657–664.
- 90 Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69:775–782.
- 91 de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93:259–265. OS
- 92 Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042–1048. OS
- 93 Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure. European Study on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19:990–1003. GL
- 94 Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien J-L, Levenson J. Intima–media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:159–169. RV
- 95 Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II):II56–II65. OS
- 96 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432–1437. OS
- 97 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima–media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262–269. OS
- 98 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
- 99 O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14–22. OS
- 100 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

- 101 Benetos A, Safar M, Rudnich A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetie` re P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410–1415. OS
- 102 Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension: a prospective view. *Hypertension* 1995; 26:10–14. RV
- 103 Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002; 20:1889–1900. RV
- 104 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241. OS 1046 *Journal of Hypertension* 2003, Vol 21 No 6
- 105 Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38:932–937.
- 106 Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735–738. OS
- 107 Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22–27.
- 108 Lüscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. BocaRaton, Florida: CRC Press; 1990. RV
- 109 Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20:1671–1674. RV
- 110 Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39:287–324. RV
- 111 Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219. OS
- 112 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–470. OS
- 113 Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93:817–821. OS
- 114 Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967. RV
- 115 Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 254: (in press). RV

- 116 Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355.
- 117 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426. OS
- 118 Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898–903. OS
- 119 Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1325–1333. OS
- 120 Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782. OS
- 121 Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47–55. RV
- 122 Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1782–1787. RV
- 123 Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1183–1189.
- 124 Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197:332–343. OS
- 125 Stanton A. Ocular damage in hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw-Hill International; 2001, pp. 73–78. RV
- 126 Minematsu K, Omae T. Detection of damage to the brain. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 63–71. RV
- 127 Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28:1158–1164. OS
- 128 Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Richard G, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262–2270. OS

- 129 Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141–1145. OS
- 130 Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31:780–786. OS
- 131 Campos C, Segura J, Rodicio JL. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 119–126. RV
- 132 Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1004–1010. GL
- 133 Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40:115–120. OS
- 133 b Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD: A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 129:705-711, 1998
- 134 Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Fluß gel P, Höllstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50:1288–1292. OS
- 135 Bloch MJ, Pickering TG. Diagnostic strategies in renovascular hypertension. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 87–97. RV
- 136 Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135:401–411. MA
- 137 Fain SB, King BF, Breen JF, Kruger DG, Rieder SJ. High-spatial-resolution contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: a prospective comparison with digital subtraction angiography. *Radiology* 2001; 218:481–490. OS
- 138 Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15:356–368. RV
- 139 Sjöberg RJ, Simcic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152:1193–1197. RV
- 140 Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339:1828– 1834. RV
- 141 Gordon RD. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL (editors): *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001, pp. 101–114. RV

- 142 Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121:877–885. OS
- 143 Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. Highincidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21:315–318. OS
- 144 Phillips JL, McClellan MW, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4526–4533. OS
- 145 Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:791–803.
- 146 Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970:112–118. RV
- 146b Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG: Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-1836. OS
- 46c Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter H: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73. RT
- 46d Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W: Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 2002;15:251-257. OS
- 147 Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871–1878. RV
- 148 Melander O. Genetic factors of hypertension – what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10:254–270. RV
- 149 Pausova Z, Tremblay J, Hamet P. Gene–environment interactions in hypertension. *Current Hypertens Rep* 1999; 1:42–50. RV
- 150 Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487–491.
- 151 Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79:407–414.
- 152 Ulick S, Levine LS, Gunczler P, Zanconato G, Ramirez LC, Rauh W, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:757–764.
- 153 Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1996; 95:1109–1119.

- 154 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
- 155 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
- 156 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
- 157 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 2003 Guidelines for Management of Hypertension 1047
- 158 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
- 159 Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn K, Warnold I, Wedel H. 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
- 160 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof 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
- 161 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998; 317:703–713. RT
- 162 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
- 163 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
- 164 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
- 165 Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464. RV

- 166 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
- 167 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
- 168 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
- 169 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
- 170 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. *BMJ* 2000; 321:412–429. OS
- 171 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901–911. OS
- 172 Primatesta 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
- 173 Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5:71–77.
- 174 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *BMJ* 1985; 291:97–104. RT
- 175 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
- 176 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
- 177 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
- 178 Tonstad S, Farsang C, Kläˆne, 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

- 179 Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2:159–170. RV
- 180 Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27:1033–1039. OS
- 181 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
- 182 Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347–362. OS
- 183 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
- 184 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
- 185 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
- 186 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
- 187 Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15:567–569. RV
- 188 Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993; 11:223–229. RV
- 189 Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33 (suppl):S484–S492. RV
- 190 Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure – sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13: 1229–1233. RV
- 191 Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (suppl):42S–45S. RV
- 192 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
- 193 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

- 194 Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *BMJ* 1986; 293:1468–1471. RT
- 195 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
- 196 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
- 197 Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14:809–811.
- 198 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Results of intervention trials of antihypertensive treatment versus placebo, no or less intensive treatment. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, Wilkinson I (editors): *Manual of hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002, pp. 21–33. RV
- 199 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
- 200 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
- 201 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
- 202 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 1048 *Journal of Hypertension* 2003, Vol 21 No 6
- 203 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
- 204 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
- 205 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

- 206 Parving H-H, Lehnert H, Brochner-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
- 207 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
- 208 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
- 209 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén 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
- 210 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
- 211 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
- 212 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366–372. RT
- 213 Black HR, Elliot WJ, Grandist G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. for the CONVINCENCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073–2082. RT
- 214 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
- 215 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
- 216 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

- 217 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
- 218 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
- 219 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
- 220 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
- 221 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
- 222 Terpstra WL, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van der Veer 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
- 223 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
- 224 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
- 225 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

- 226 Agabiti Rosei E, Muiesan ML, Trimarco B, Reid J, Salvetti A, Hennig M, Zanchetti A. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA [abstract]. *J Hypertens* 2002; 20 (suppl 4):S4. RT
- 227 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
- 228 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
- 229 Dahlof 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
- 230 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
- 231 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
- 232 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
- 233 Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456-1462. RT
- 234 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
- 235 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
- 236 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–1510. RT
- 237 Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103:2949–2954. RT

- 238 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
- 239 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
- 240 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia M, Mancia G. Effects 2003 Guidelines for Management of Hypertension 1049 of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension: results of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS) [Abstract]. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 4):S346.
- 241 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2):B54–B64. RT
- 242 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
- 243 Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73–87. MA
- 244 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
- 245 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
- 246 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
- 247 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

- 248 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
- 249 Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia 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
- 250 Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133–1137. OS
- 251 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
- 252 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
- 253 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
- 254 Kjeldsen SE, Dahlof 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
- 255 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
- 256 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
- 257 Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11:821–827. RV
- 258 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1):5–20. GL
- 259 Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diab Med* 1997; 14 (suppl 5):S1–S85. OS
- 260 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

- 261 Haffner SM. The prediabetic problem: development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related abnormalities. *J Diabet Complic* 1997; 11:69–76. RV
- 262 Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403–418. RV
- 263 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
- 264 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
- 265 Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304–310. RV
- 266 Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä 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
- 267 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
- 268 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
- 269 Dillon JJ. The quantitative relationship between treated blood pressure and progression of diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:798–802. RV
- 270 Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:164–173. RV
- 271 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.
- 272 Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:287–294. RV
- 273 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285:685–688. RT
- 274 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
- 275 PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin Med J* 1995; 108:710–717. RT
- 276 International Society of Hypertension statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21:665–672. GL

- 277 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
- 278 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
- 279 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
- 280 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
- 281 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
- 282 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
- 283 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
- 284 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
- 285 Zanchetti A. What have we learned and what haven't we from clinical 1050 *Journal of Hypertension* 2003, Vol 21 No 6 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
- 286 McInnes GT. Size isn't everything. ALLHAT in perspective. *J Hypertens* 2003; 21:459–461. 287 Williams B. Treating hypertension: it is not how you start but where you end that matters. *J Hypertens* 2003; 21:455–457.
- 288 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

- 289 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
- 290 Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003; 21:233–234.
- 291 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
- 292 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
- 293 Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1:33–42. OS
- 294 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
- 295 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
- 296 Consensus Report: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1689–1712. GL
- 297 Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, et al. 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; 183:787–792. GL
- 298 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
- 299 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:960–967. RT
- 300 Gruppo di Studio Iipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:718–722. RT
- 301 Moutquin J-M, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157:907–919. GL

- 302 Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000. MA
- 303 Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:382–395. MA
- 304 Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford, Update Software, 2000. MA
- 305 Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:221–258. RV
- 306 de Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355:81–82.
- 307 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
- 308 National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication No. 00-3029; originally printed 1990; revised July 2000. GL
- 309 Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357:209–215. GL
- 310 Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1332–1336. GL
- 311 The Magpie Trial Collaborative Group. 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
- 312 Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063–2070. OS
- 313 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
- 314 Sever PS, Dahlof 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
- 315 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–1389. RT

- 316 Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer 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
- 317 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
- 318 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
- 319 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
- 320 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
- 321 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
- 322 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
- 323 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
- 324 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
- 325 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä 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
- 326 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

- 327 Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:220–228. RT
- 328 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86. MA
- 329 Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel 2003 Guidelines for Management of Hypertension 1051 H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2301–2307. RT
- 330 Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85:265–271. MA
- 331 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161–172. MA
- 332 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
- 333 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä 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
- 334 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose 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
- 335 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
- 336 European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16:716–730. GL
- 337 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347–1360. OS

- 338 Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26:60–69. OS
- 339 Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the 'rule of halves' still valid? *J Human Hypertens* 1997; 11:213–220. OS
- 340 Menotti A, Lanti M, Zanchetti A, Puddu PE, Cirillo M, Mancini M, Vagnarelli OT. Impact of the Gubbio population study on community control of blood pressure and hypertension. Gubbio Study Research Group. *J Hypertens* 2001; 19:843–850. OS
- 341 Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Ass J* 1995; 153:1423–1431. MA
- 342 Chalmers J. Implementation of guidelines for management of hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1992; 21:647–657
- 343 Nichtinvasive Blutdruckmessgeräte – Teil 4: Prüfverfahren zur Bestimmung der Messgenauigkeit von automatischen nichtinvasiven Blutdruckmessgeräten; Deutsche Fassung EN 1060-4: 2004; Beuth Verlag Berlin
- 344 O'Brien E, Petrie J, Littler W et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertension* 1993; 11(suppl 2): S43-S62
- 344 Deutsches Institut für Normung: Normenausschuss Feinmechanik und Optik. DIN-Norm, 58130 Pforzheim 1999
- 346 Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Pressure Monitoring* 2002; 7:3-17