

LEITLINIEN ZUR BEHANDLUNG DER ARTERIELLEN HYPERTONIE

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

Hochdruckliga



Stand: 1. Juni 2008

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Ziel der Leitlinien	5
2. Definition und Klassifikation der Hypertonie	7
2.1 Blutdruckverhalten	7
2.2 Klassifikation der Hypertonie	9
2.3 Kardiovaskuläres Gesamtrisiko	10
3. Allgemeine Gesichtspunkte zur Therapie der Hypertonie	15
3.1 Beginn der antihypertensiven Behandlung	15
3.2 Ziele der Behandlung	19
3.2.1 Allgemein anzustrebender Zielblutdruck	19
3.2.2. Zielblutdruck bei Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und bei hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko	20
3.3 Änderungen des Lebensstils	24
3.3.1 Rauchen	25
3.3.2 Einschränkung des Alkoholkonsums	25
3.3.3 Gewichtsreduktion und Sport	26
3.3.4 Reduktion des Kochsalzkonsums und diätetische Maßnahmen	26
4. Medikamentöse antihypertensive Therapie	29
4.1 Einleitung	29
4.2 Placebo-kontrollierte Studien zu Letalität und Morbidität	30
4.3. Vergleich verschiedener Gruppen von Antihypertensiva	32
4.3.1 Vergleich Calciumantagonisten – Thiaziddiuretika und Beta-Blocker	32
4.3.2. Vergleich ACE-Inhibitoren – Thiaziddiuretika und Beta-Blocker	33
4.3.3 Vergleich ACE-Inhibitoren – Calciumantagonisten	33

4.3.4 Vergleich AT1-Antagonisten – andere Antihypertensiva	34
4.3.5 Studien mit Beta-Blockern	37
4.4 Therapiestudien mit intermediären Endpunkten (Endorganschäden)	39
4.4.1 Linksventrikuläre Hypertrophie	39
4.4.2 Gefäßwand und Arteriosklerose	40
4.4.3 Niere	41
4.5 Antihypertensive Therapie und Neuauftreten eines Diabetes mellitus	41
5. Therapeutische Strategien	43
5.1 Wahl des Antihypertensivums	43
5.2 Monotherapie	47
5.3 Kombinationstherapie	48
6. Antihypertensive Therapie bei besonderen Gruppen von Patienten	52
6.1 Ältere und sehr alte Patienten	52
6.2 Patienten mit Diabetes mellitus	56
6.3 Zerebrovaskuläre Erkrankungen	60
6.3.1 Schlaganfall und Transitorische Ischämische Attacke	60
6.3.2 Kognitive Dysfunktion und Demenz	62
6.4 Koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz	64
6.5 Vorhofflimmern	67
6.6 Schwangerschaft und Stillperiode	68
6.7 Eingeschränkte Nierenfunktion	75
6.8 Metabolisches Syndrom	79
6.9 Therapieresistente Hypertonie	82
6.10 Hypertensive Notfallsituationen	83
6.11 Maligne Hypertonie	84
7. Behandlung begleitender Risikofaktoren	86
7.1 Hyperlipidämie	86

7.2 Hemmung der Plättchenaggregation	87
7.3 Blutzuckerkontrolle (Hyperglykämie)	89
8. Nachuntersuchungen	90
9. Implementierung von Leitlinien	92
10. Literatur	93

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z. Zt. überprüft

Die Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie orientieren sich an den „2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension“ der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology (1).

1. ZIEL DER LEITLINIEN

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

Die vorliegenden Leitlinien ersetzen die bisherigen Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL[®] - Deutschen Hypertonie Gesellschaft. Diese Leitlinien gründeten sich auf die gemeinsamen Empfehlungen der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology (2). Auch die neuen Leitlinien sind auf der Grundlage der Europäischen Empfehlungen erarbeitet worden und stellen damit einen weitgehenden Konsens bezüglich der Therapie europäischer Patienten dar (1).

Neue Erkenntnisse machen die aktuelle Anpassung der zuletzt im Jahre 2006 überarbeiteten Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL[®] - Deutschen Hypertonie Gesellschaft notwendig. Die Leitlinien sind unter Heranziehung der bestmöglichen

Evidenz verfasst worden. Sie folgen der Auffassung, dass Leitlinien Ausbildungsfunktion haben und keine Verordnungen darstellen. In der Regel sind für die Empfehlungen große randomisierte und kontrollierte Studien sowie Metaanalysen herangezogen worden. Daneben fließen jedoch auch andere wissenschaftliche Quellen in die Empfehlungen ein. Es ist darauf verzichtet worden, rigide Klassifizierungen der Empfehlungen auf der Basis des jeweiligen Evidenzgrades zu geben. Dem Leser wird für eine kritische Auseinandersetzung mit dem Thema eine ausführliche Literaturliste zur Verfügung gestellt. Der Bezug auf große randomisierte Studien, Metaanalysen oder Beobachtungsstudien ist jeweils angegeben.

Die Verfasser der vorliegenden Leitlinien haben diese Arbeit auf der Grundlage ihrer klinischen und wissenschaftlichen Expertise durchgeführt. Alle sind in unterschiedlicher Art und Weise in Forschungsarbeiten und klinische Studien involviert, teilweise in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie und anderen Organisationen. 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). Ein Leitlinien-Report liegt vor.

2. DEFINITION UND KLASSIFIKATION DER HYPERTONIE.

2.1 Blutdruckverhalten

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 (3). Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie waren in diese Studien nicht eingeschlossen. Die Auswertung von Beobachtungsdaten aus den 70er- und 80er Jahren (4) sowie der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts (5) konnte jedoch aufzeigen, dass beide - systolischer und diastolischer Blutdruck - eine enge kontinuierliche Beziehung mit dem Risiko für Schlaganfall und koronare Herzkrankheit aufweisen.

Die Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und dem relativen Risiko eines Schlaganfalles ist steiler als die Beziehung zum relativen Risiko einer Koronaren Herzkrankheit. Dies spiegelt eine engere ätiologische Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und Schlaganfall wider. Trotzdem ist die Sterblichkeit durch die koronare Herzkrankheit die quantitativ dominierende Folge der Hypertonie. In der zunehmend älteren Bevölkerung nimmt jedoch die relative Inzidenz des Schlaganfalls zu (6).

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 (7). Dieses Phänomen kommt durch Veränderungen der Blutgefäße zustande (8).

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 (9-12). Diese Studien zeigten, dass bei gleichem systolischem Blutdruck der diastolische Blutdruck invers mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Andererseits konnte in der größten Metaanalyse, die fast eine Million Patienten aus 61 Studien umfasst (davon 70% aus Europa), gezeigt werden, dass beide, systolischer und diastolischer Blutdruck, unabhängige Prädiktoren für Schlaganfall und koronare Letalität sind (5). Es zeigte sich jedoch auch in dieser Metaanalyse, dass die Bedeutung des Pulsdruckes für das kardiovaskuläre Risiko nach dem 55. Lebensjahr zunimmt. Daten aus randomisierten kontrollierten Studien machen eine Behandlung sowohl der isolierten systolischen (13,14) als auch der diastolischen Hypertonie (3) erforderlich. Dies bedeutet, dass für die Klassifikation der Hypertonie, für die Erfassung des kardiovaskulären Risikos und für die Definition des Zielblutdrucks während Therapie die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte verwendet werden sollten.

Durch die Reflektion der Pulswelle in den arteriellen Gefäßen können sich der systolische Blutdruck und der Pulsdruck in der Aorta erheblich von den entsprechenden Druckwerten in der A. brachialis unterscheiden (15). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass periphere und zentrale Blutdruckwerte durch Antihypertensiva in unterschiedlicher Weise verändert werden können (16). Mit Hilfe von Transferfunktionen können die zentralen Druckwerte aus den Pulscurven peripherer Arterien berechnet werden (17). Die prognostische Bedeutung des zentralen im Vergleich zum peripher gemessenen Blutdruck muss durch Studien an größeren Patientenkollektiven geklärt werden.

2.2 KLASSIFIKATION 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 (18): Die Hypertonie sollte als die Blutdruckhöhe definiert werden, ab welcher 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" auskäme. Eine solche Klassifizierung wäre jedoch in der Praxis verwirrend, würde die Untersuchungen zur Pathophysiologie des erhöhten Blutdruckes behindern und die Bedeutung einer Blutdrucksenkung auf vorgegebene Zielwerte erschweren. Wir behalten deshalb die Empfehlungen früherer Leitlinien bei, welche die Schwellenwerte für die Hypertonie als flexible Richtwerte betrachten, die je nach dem Ausmaß des gesamten kardiovaskulären Risikos des Patienten adaptiert werden sollten (2). Dementsprechend ist ein hoch normaler Blutdruck (Tabelle 1) bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko bereits als Hypertonie zu bewerten, während er bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil als akzeptabler Blutdruck bewertet wird.

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

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

Fallen bei einem Patienten systolischer und diastolischer Blutdruck in unterschiedliche Kategorien, sollte die höhere Kategorie Anwendung finden. Auch die isolierte systolische Hypertonie sollte in Abhängigkeit von der Höhe des systolischen Blutdrucks in drei Grade (Grad 1: 140-159, Grad 2: 160-179, Grad 3: ≥180 mm Hg) eingeteilt werden. Bei isolierter systolischer Hypertonie bedeutet ein auffällig niedriger diastolischer Blutdruck (z.B. 60-70 mm Hg) ein besonderes Risiko.

2.3 KARDIOVASKULÄRES GESAMTRISIKO

Historisch sind die Schwellenwerte für eine therapeutische Intervention für die verschiedenen Risikofaktoren wie Blutdruck, Cholesterin oder Blutglucose 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). Diese Überlegungen haben dazu geführt, dass die Behandlungsnotwendigkeit für erhöhte Serumcholesterinwerte und erhöhten Blutdruck auf der Basis der Bestimmung des koronaren oder kardiovaskulären Risikos (koronare Herzkrankheit plus Schlaganfall) über einen definierten, in der Regel 5 – 10 Jahre langen Zeitraum ermittelt werden sollte (21).

Um das kardiovaskuläre Risiko abzuschätzen, sind komplexe Methoden entwickelt worden. Die meisten Abschätzungen des kardiovaskulären Risikos basieren auf den Daten aus der Framingham-Studie (22). Obwohl die Schlussfolgerungen aus den Daten dieser Studie im Allgemeinen auf die europäische Bevölkerung angewendet werden können (23), sind für andere Populationen „Rekalibrierungen“ notwendig (24). Abschätzungen des kardiovaskulären Risikos für die europäische Bevölkerung insbesondere unter Beachtung des Blutdruckes werden zunehmend verfügbar (25–28). Die im Rahmen des SCORE-Projektes vorgelegten Tabellen ermöglichen die Einschätzung des kardiovaskulären Todes für den Zeitraum der folgenden 10 Jahre. Dabei werden Länder mit höherem Risiko in Nordeuropa separat von Ländern mit niedrigerem Risiko in Südeuropa analysiert und bewertet (29). Ein offensichtlicher Nachteil dieser Berechnung des kardiovaskulären Risikos ist der kurze Zeitraum, für den diese Berechnungen durchgeführt werden. Jüngere Patienten (insbesondere Frauen) erreichen in der Regel trotz mehrerer Risikofaktoren und resultierendem hohen 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 hohen kardiovaskulären Risiko nicht behandelt, obwohl ohne Intervention ihre Lebenserwartung deutlich reduziert ist (30, 31). Diese Schwierigkeit lässt sich umgehen, indem man die Behandlungsnotwendigkeit für alle Personen projiziert auf das 60. Lebensjahr berechnet. Eine Alternative ist, dass Interventionen bei jungen Personen (< 60 Jahre) vom relativen Risiko abhängig gemacht werden, während für ältere Patienten (> 60 Jahre) das absolute Risiko verwendet wird.

Auf der Basis dieser Überlegungen schlagen wir eine Klassifikation vor, welche auf einer Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos beruht (Abb. 1). Die Be-

zeichnungen leicht erhöhtes, mäßig erhöhtes, stark erhöhtes oder sehr stark erhöhtes Risiko werden verwendet, um ein 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) (22) oder eines absoluten Risikos für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung von weniger als 4 %, 4-5 %, 5-8 % bzw. über 8 % (SCORE-Projekt) abzuschätzen (29). Diese Kategorien können auch als Indikatoren des relativen Risikos benutzt werden (31, 32). In unserer Klassifikation haben wir die Unterscheidung zwischen hohem und sehr hohem Risiko beibehalten. Diese Unterscheidung ermöglicht insbesondere die Beschreibung von Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen, die in aller Regel sekundär-präventiver Maßnahmen bedürfen.

Die der Risikostratifikation zugrunde liegenden Risikofaktoren, Endorganschäden, Diabetes mellitus und Begleiterkrankungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die folgenden Gesichtspunkte sollten besonders berücksichtigt werden.

1. Übergewicht ist als abdominales Übergewicht definiert. Damit wird der abdominellen Fettleibigkeit als wichtigem Kriterium des metabolischen Syndroms Rechnung getragen (33). Das metabolische Syndrom ist eine Gruppe von Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöhen, und wird daher gesondert erwähnt.
2. Diabetes mellitus ist als selbstständiges Kriterium aufgenommen worden, um seine Bedeutung als Risikofaktor zu unterstreichen und der Tatsache Rechnung zu tragen, dass das kardiovaskuläre Gesamtrisiko auf mindestens das Doppelte ansteigt, wenn ein Diabetes mellitus besteht (29, 34).
3. Die Mikroalbuminurie fällt unter die Kategorie Endorganschaden. Die Proteinurie hingegen wird als Zeichen einer bestehenden Nierenerkrankung (Begleiterkrankung) kategorisiert.
4. Eine leichte Erhöhung der Serum-Kreatininkonzentration (107 – 133 $\mu\text{mol/l}$, entsprechend 1,2 bis 1,5 mg/dl) wird als Zeichen der Endorganschädigung be-

trachtet. Ein weiterer Anstieg des Serum-Kreatinins (mehr als $133 \mu\text{mol/l} = 1,5 \text{ mg/dl}$) wird als manifeste Nierenerkrankung (Begleiterkrankung) gewertet (35). In die Liste der Indikatoren von Endorganschäden aufgenommen wurden die mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel berechnete Kreatininclearance (36) und die mittels MDRD-Formel berechnete glomeruläre Filtrationsrate (37).

5. Die erhöhte Pulswellengeschwindigkeit gilt als frühes Zeichen einer durch Arteriosklerose verminderten Dehnbarkeit der großen Arterien (38, 39).
6. Eine Erniedrigung des Quotienten aus Knöchel- und Oberarmarteriendruck (Knöchel-Arm-Index) ist ein Zeichen für eine Arteriosklerose der peripheren Arterien und bedeutet ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (40).

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

Tabelle 2 : 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 > 5,0 mmol/l (>190 mg/dl) oder LDL-Cholesterin >3,0 mmol/l (>115 mg/dl) oder HDL-Cholesterin M <1,0, W <1,2 mmol/l (M <40, W < 48 mg/dl) oder Triglyceride >1,7 mmol/l (150 mg/dl) • Familienanamnese der frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen (im Alter von < 55 Jahre M, < 65 Jahre W) • Bauchfettleibigkeit (Bauchumfang M ≥ 102 cm, W ≥ 88 cm) • Plasmaglucose nüchtern 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl) oder pathologische Glucosetoleranz 	<ul style="list-style-type: none"> • Linksherzhypertrophie (Elektrokardiogramm: Sokolow-Lyons >38 mm; Cornell >2440 mm x ms; Echokardiogramm: LVMI M ≥ 125, W ≥ 110 g/m²) • Hinweis durch Ultraschalluntersuchung auf Arterienwandverdickung oder atherosklerotische Plaques • Serum-Kreatinin leicht erhöht (M 115-133, W 107-124 µmol/l; M 1.3-1.5, W 1.2-1.4 mg/dl) • Mikroalbuminurie (30-300 mg/24h; Albumin-Kreatinin-Quotient M ≥ 22, W ≥ 31 mg/g; M ≥ 2.5, W ≥ 3.5 mg/mmol) • Erniedrigte Kreatininclearance oder erniedrigtes Glomerulumfiltrat • Erhöhte Pulswellengeschwindigkeit • Verminderter Knochen-Arm-Index 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaglucose nüchtern >7,0 mmol/l (126 mg/dl) oder • Plasmaglucose postprandial >11.0 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrovaskuläre Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Ischämischer Schlaganfall - Zerebrale Blutung - Transitorisch-ischämische Attacke • Herzerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Myokardinfarkt - Angina Pectoris - Koronarer Bypass, PTCA - Herzinsuffizienz • Nierenerkrankung: <ul style="list-style-type: none"> - Diabetische Nephropathie - Chronische Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin M > 133, W > 124 µmol/l; M > 1.5, W > 1.4 mg/dl) - Proteinurie (> 300mg/24h) • Periphere Gefäßerkrankungen • Fortgeschrittene Retinopathie: Hämorrhagie oder Exsudate, Papillenödem

Beachten: Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn drei oder mehr der folgenden Risikofaktoren nachgewiesen wurden: Bauchfettleibigkeit, pathologischer Wert für Plasmaglucose, Blutdruck ≥ 130/85 mm Hg, erniedrigtes HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyceride.

M = Männer, W = Frauen; LDL = Low Density Lipoprotein; HDL = High Density Lipoprotein; LVMI = linksventrikulärer Massenindex;

3. ALLGEMEINE GESICHTSPUNKTE ZUR THERAPIE DER HYPERTONIE

3.1 Beginn der antihypertensiven Behandlung

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

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

Die Hauptindikation für die Einleitung der Therapie ist das kardiovaskuläre Risiko des Patienten. Der Grad der Blutdruckerhöhung ist jedoch ebenso bedeutsam. In Abb. 2 sind die Empfehlungen für die verschiedenen Blutdruckklassen dargestellt. Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen erscheint der Beginn einer medikamentösen Intervention auch bei hoch normalem Blutdruck, das heisst systolischen Blutdruckwerten von 130-139 mm Hg oder diastolischen Werten von 85-89 mm Hg (Tab. 1), gerechtfertigt, wenn ein hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko besteht.

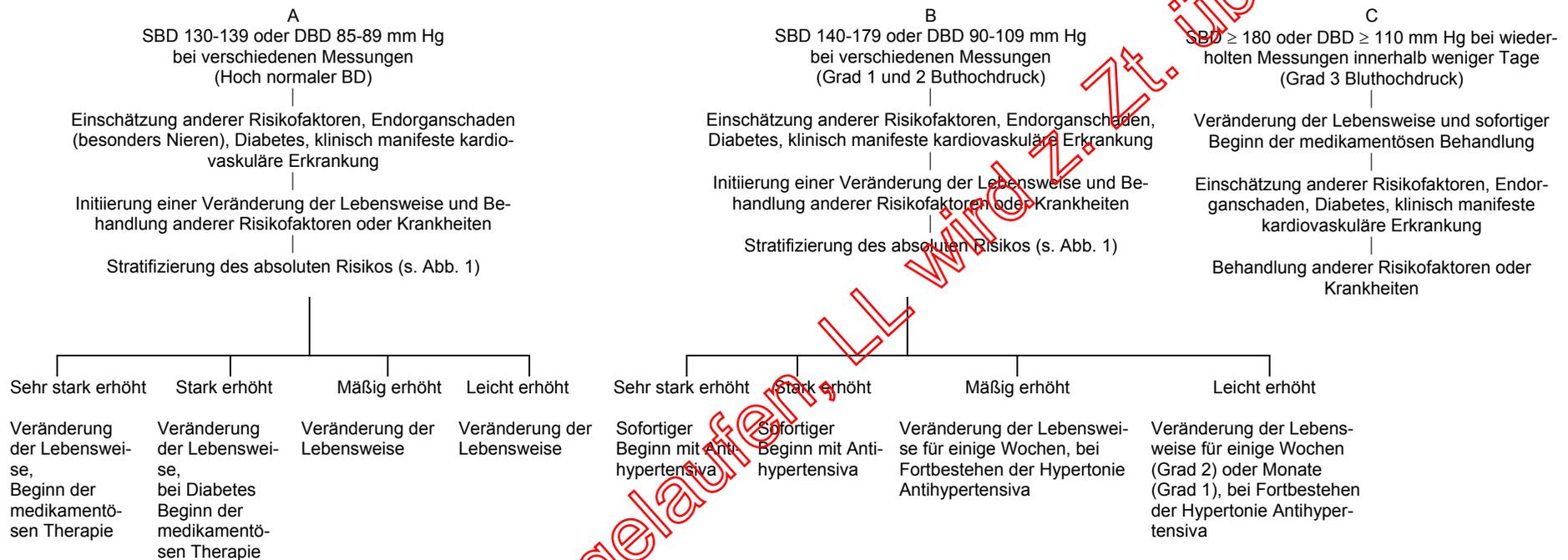
Abb. 1: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Andere Risikofaktoren und Krankheitsgeschichte	Normal SBD 120-129 oder DBD 80-84 mm Hg	Hoch Normal SBD 130-139 oder DBD 85-89 mm Hg	Grad 1 SBD 140-159 oder DBD 90-99 mm HG	Grad 2 SBD 160-179 oder DBD 100-109 mm Hg	Grad 3 SBD \geq 180 oder DBD \geq 110 mm Hg
Keine anderen Risikofaktoren	Durchschnittliches Risiko	Durchschnittliches Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko
1-2 Risikofaktoren	Leicht erhöhtes Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko
3 oder mehr Risikofaktoren oder Endorganschäden oder DM oder MS	Mäßig erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko
Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko

SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck. Der Begriff „erhöht“ bedeutet, dass das Risiko höher als durchschnittlich ist.

DM = Diabetes mellitus, MS = Metabolisches Syndrom

Abb. 2



Einleitung der blutdrucksenkenden Behandlung basierend auf dem Grad der Blutdruckerhöhung (A,B,C) und der absoluten Risikoeinschätzung (Leicht erhöht, Mäßig erhöht, Stark erhöht, Sehr stark erhöht). BD = Blutdruck; SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck

Eine Verminderung kardiovaskulärer Komplikationen durch eine medikamentöse Blutdrucksenkung bei Patienten mit hoch normalem Blutdruck wurde nachgewiesen bei Patienten nach Schlaganfall (42), mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (43, 44, 45) sowie mit Diabetes mellitus (46, 47). Eine medikamentöse Behandlung kann daher für diese Patienten empfohlen werden. Es ist unklar, ob von einer medikamentösen Blutdrucksenkung auch Patienten profitieren mit hoch normalem Blutdruck und hohem kardiovaskulärem Risiko infolge ≥ 3 zusätzlichen Risikofaktoren oder Endorganschäden oder metabolischem Syndrom. Bei diesen Patienten sowie bei allen Patienten mit hoch normalem Blutdruck und leicht oder mäßig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wird eine genaue Beobachtung des Blutdruckes empfohlen. Diese Patienten profitieren am meisten von Veränderungen des Lebensstils und von der Korrektur anderer Risikofaktoren, wie Einstellen des Rauchens und Gewichtsabnahme.

Bei Patienten mit einem Bluthochdruck Grad 1 und 2 sollten wiederholte Messungen der Blutdruckwerte, Empfehlungen zu Änderungen des Lebensstils und eine Stratifikation nach absolutem kardiovaskulärem Risiko erfolgen. Eine medikamentöse antihypertensive Behandlung sollte bei den Patienten begonnen werden, deren kardiovaskuläres Risiko als hoch oder sehr hoch eingestuft wird. Patienten mit leicht oder mäßig erhöhtem Risiko sollten über Wochen bis Monate beobachtet werden und eine nicht medikamentöse Therapie erhalten. Wenn nach dieser Beobachtungszeit systolische Blutdruckwerte von 140 mm Hg oder höher oder diastolische Blutdruckwerte von 90 mm Hg und höher persistieren, sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie begonnen werden. Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass trotz Blutdrucksenkung das kardiovaskuläre Risiko insbesondere bei Patienten mit hohem und sehr hohem Ausgangsrisiko erhöht bleiben kann (48, 49).

In Abbildung 2 sind auch Empfehlungen für Patienten mit schwerer Hypertonie (Grad 3) enthalten. Bei diesen Patienten sollte die Diagnose der schweren Hypertonie innerhalb weniger Tage bestätigt und dann rasch eine medikamentöse Behandlung eingeleitet werden. Es ist bei stark erhöhtem Blutdruck nicht notwendig, das gesamte kardiovaskuläre Risiko vor dem Beginn der Therapie abzuschätzen. Die komplette Diagnostik mit Erfassung der anderen Risikofaktoren und Analyse der Endorganschäden bzw. manifesten kardiovaskulären Erkrankungen kann auch nach dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Jedoch sollten bei diesen Patienten Lebensstilveränderungen versucht und zusammen mit der medikamentösen Therapie begonnen werden.

3.2 Ziele der Behandlung

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

3.2.1 Allgemein anzustrebender Zielblutdruck

(s. 1. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

Die HOT-Studie (46) ist die einzige prospektive, randomisierte Interventionsstudie, die den optimalen diastolischen Zielblutdruck bei der medikamentösen Therapie von überwiegend nicht diabetischen Patienten mit essentieller Hypertonie untersuchte. Bei insgesamt 18790 Patienten wurden randomisiert diastolische Zielblutdruckwerte von ≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg oder aber ≤ 80 mm Hg angestrebt. Bei der HOT-Studie ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit dem höchsten und dem niedrigsten Zielblutdruck in der Gesamtletalität, der kardiovaskulären Letalität, den kardiovaskulären Komplikationen und der Zahl der Schlaganfälle. Lediglich

die Zahl der Myokardinfarkte war bei den Patienten mit dem niedrigsten Zielblutdruck geringer als bei den Patienten mit dem höchsten Zielblutdruck. Der Unterschied war aber nur marginal statistisch signifikant ($p=0.05$).

In den meisten kontrollierten Untersuchungen ist keine Senkung des systolischen Blutdruckes auf mittlere Werte unter 140 mm Hg erzielt worden (50). In PROGRESS (42) zeigte sich eine günstige Wirkung bei der Senkung des systolischen Blutdruckes von 141 auf 132 mm Hg ebenso wie in der HOPE - Studie (43) bei der Senkung des systolischen Blutdruckes von 142 auf 140 mm Hg. Die genannten Studien (42, 43, 50) sind die Grundlage für die Empfehlung, generell bei Hochdruckkranken den Blutdruck auf Werte $< 140/90$ mm Hg zu senken. Diese Empfehlung wird unterstützt durch Post hoc - Analysen der VALUE – Studie (51) und von INVEST (52) sowie durch die FEVER – Studie (53).

3.2.2. Zielblutdruck bei Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und bei hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko

Eine Metaanalyse (54) von Interventionsstudien bei Hypertonikern mit Typ-2 Diabetes mellitus hat gezeigt, dass mit einer intensiveren Blutdrucksenkung eine stärkere Reduktion der kardiovaskulären Morbidität erzielt wird. Dabei wurden Blutdruckwerte von 144/82 mm Hg (UKPDS) (55), 144/81 mm Hg (HOT) (49,56) und 140/77 mm Hg (MICRO HOPE) (57) erreicht. Diese Studien zeigen, dass bei Hypertonikern mit Typ-2 Diabetes mellitus durch Antihypertensiva eine Senkung des diastolischen Blutdrucks auf Werte zwischen 77 und 82 mm Hg möglich ist, und dass dies die Prognose verbessert. In nur wenigen Studien wurde der mittlere systolische Blutdruck auf Werte unter 140 mm Hg gesenkt. In der ADVANCE-Studie (58) wurden Typ-2 Diabetiker entweder mit einer Kombination von Perindopril und Indapamid oder mit Placebo behandelt. Bei Eintritt in die Studie war der Blutdruck in beiden Gruppen 145/81 mm Hg. Während der Studie war der Blutdruck bei den mit Perindopril und Indapamid behandelten Patienten im Mittel 5.6/2.2 mm Hg niedriger als bei der

Placebogruppe. Am Ende der Studie war der Blutdruck in der Placebogruppe 140/73 und beiden mit Perindopril plus Indapamid behandelten Patienten 136/73 mm Hg. Das Risiko, den Endpunkt der Studie (Summe von kardiovaskulären Todesfällen, nicht tödlichen Schlaganfällen, nicht tödlichen Herzinfarkten, Verschlechterung der Nierenfunktion, Verschlimmerung von Sehstörungen) zu erreichen, war bei den mit Perindopril plus Indapamid behandelten Patienten 9% niedriger als in der Placebogruppe ($p=0.04$). Die ADVANCE-Studie weist darauf hin, dass eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mm Hg bei relativ geringer Abnahme des diastolischen Blutdrucks die Häufigkeit von Komplikationen bei Typ-2 Diabetikern vermindert. In zwei ABCD-Studien konnten Werte von 132/78 mm Hg (ABCD-HT, 59) bzw. 128/75 mm Hg (ABCD-NT, 47) erreicht werden. Allerdings war in beiden Studien die positive Wirkung der intensiven Blutdrucksenkung auf die kardiovaskuläre Morbidität nicht beeindruckend. Es kam nur in der ABCD-HT-Studie (59) zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtletalität und in der ABCD-NT-Studie (47) zu einer signifikanten Senkung der Schlaganfallrate. Innerhalb des UKPDS-Programms (60) konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass die Inzidenz von makro- und mikrovaskulären Komplikationen bei systolischen Blutdruckwerten über 120 mm Hg kontinuierlich zunimmt.

Die Datenlage bezüglich der Zielblutdruckwerte für Patienten mit nicht-diabetischer Nierenerkrankung ist spärlich. Bei einer Post hoc-Subgruppenanalyse der Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz (Serumkreatininspiegel > 1.5 und ≤ 3.0 , Mittelwert 1.97 mg/dl) in der HOT-Studie unterschieden sich die drei Zielblutdruckgruppen nicht signifikant in der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse (35). In der MDRD-Studie wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Serumkreatinin 1.2-7.0 mg/dl bei Männern und 1.4-7.0 mg/dl bei Frauen) der Einfluss unterschiedlicher Zielblutdruckwerte auf das Glomerulumfiltrat untersucht. Bei Patienten mit einer Proteinurie > 1 g/Tag sank während einer Beobachtungsdauer von im Mittel 2.2 Jahren in der Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck (arterieller Mitteldruck ≤ 92 mm Hg bei ≤ 60 -jährigen und ≤ 98 mm Hg bei > 60 -jährigen Patienten) das Glomerulumfiltrat weniger

ab als in der Gruppe mit hohem Zielblutdruck (arterieller Mitteldruck ≤ 107 mm Hg bei ≤ 60 -jährigen und ≤ 113 mm Hg bei > 60 -jährigen Patienten) (61). Allerdings ist dies eine Post hoc-Analyse von Subgruppen. Außerdem erhielten in der Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck deutlich mehr Patienten ACE-Inhibitoren als in der Gruppe mit hohem Zielblutdruck. Nach Abschluss der MDRD-Studie wurden bei den Patienten alle Fälle von terminaler Niereninsuffizienz und alle Todesfälle erfasst (62). Dabei wurden in der Gruppe mit niedrigem Zielblutdruck weniger Fälle mit terminaler Niereninsuffizienz sowie mit dem kombinierten Endpunkt (Summe von terminaler Niereninsuffizienz und Gesamletalität) als in der Gruppe mit dem hohen Zielblutdruck beobachtet. Es liegen jedoch keine Daten über die in der Nachbeobachtungszeit verabreichten Antihypertensiva und über die erzielten Blutdruckwerte vor.

Studien, die für niedrigere Zielblutdruckwerte bei anderen Patientengruppen mit hohem kardiovaskulärem Risiko sprechen, besitzen unterschiedliche Aussagekraft. Am eindeutigsten ist die Datenlage bei Patienten nach Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke. Bei dieser Patientengruppe wurde in PROGRESS (42) durch Antihypertensiva der Blutdruck von 147/86 auf 138/82 mm Hg gesenkt. Im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten und deren Blutdruck praktisch unverändert blieb, führte dies zu einer Verminderung schwerwiegender kardiovaskulärer Komplikationen um 28%. Eine Post hoc - Analyse der Daten von PROGRESS zeigte eine kontinuierliche Abnahme der Schlaganfallrezidive mit niedrigerem Blutdruck bis zu systolischen Werten um 120 mm Hg (63). Für andere Patientengruppen mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist die Datenlage weniger klar. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit reduzierte eine Blutdrucksenkung von 133/80 auf 120/78 (44) bzw. von 130/77 auf 124/76 mm Hg (45) die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen. Allerdings verbesserte in der PEACE – Studie (64) eine Blutdrucksenkung von 132/76 auf 129/74 mm Hg die Prognose von Koronarkranken nicht.

Die Evidenz aus der Zusammenfassung der publizierten Studien ist, dass bei allen Hypertonikern der Blutdruck intensiv behandelt und auf Werte unter 140/90 mm Hg gesenkt werden soll. Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte der Zielblutdruck < 130/80 mm Hg betragen. Dieser Zielblutdruck gilt auch für Patienten nach Schlaganfall und für Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Auf Grund der Daten aus der MDRD-Studie (61, 62) und einer Metaanalyse (65) wird für Hypertoniker mit Niereninsuffizienz ein Zielblutdruck von < 130/80, bei gleichzeitigem Vorliegen einer Proteinurie > 1 g/Tag von < 125/75 mm Hg als erforderlich angesehen. Die Zielblutdruckwerte sind Empfehlungen, welche in jedem Falle individuell angepasst werden müssen. Ganz allgemein gilt, dass niedrigere Blutdruckwerte angestrebt werden sollen, falls die Patienten diese tolerieren. Den oben diskutierten Zielblutdruckwerten liegen Praxismessungen zugrunde. Aussagekräftiger für die Prognose sind 24-Stunden-Blutdruckmessungen (66). 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.

1. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Zielblutdruck

- Das Hauptziel bei der Behandlung von Hypertonikern ist die Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos.
- Dies erfordert sowohl die Senkung des Blutdrucks als auch die Therapie aller zusätzlicher Risikofaktoren.
- Bei allen Hypertonikern sollte der Blutdruck mindestens auf Werte unter 140/90 mm Hg gesenkt werden.
- Der Zielblutdruck sollte kleiner als 130/80 mm Hg sein bei Diabetikern und Hypertonikern mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko.
- Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Proteinurie > 1 g/Tag wird ein Zielblutdruck von kleiner als 125/75 mm Hg als erforderlich angesehen.

3.3 Änderungen des Lebensstils

(s. 2. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

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

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

Eine gesunde Ernährung sollte immer Teil der Therapie sein. Einschränkend muss gesagt werden, dass bislang keine prospektiven Studien zur Wirkung von Lebensstiländerungen auf die kardiovaskulären Komplikationen durchgeführt wurden. Veränderungen des Lebensstils können deshalb eine frühzeitige medikamentöse Therapie insbesondere bei Patienten mit höherem Risiko nicht ersetzen.

3.3.1 Rauchen

Eine Beendigung des Rauchens ist vermutlich die wichtigste Einzelmaßnahme bei der Veränderung der Lebensgewohnheiten, um kardiovaskuläre und auch nicht kardiovaskuläre Erkrankungen zu verhindern (67). Patienten, welche vor dem mittleren Lebensalter mit dem Rauchen aufhören, haben in der Regel eine Lebenserwartung, die sich nicht von der von lebenslangen Nichtrauchern unterscheidet. Der Effekt des Rauchens auf den Blutdruck selbst ist klein, und die Beendigung des Rauchens senkt den Blutdruck nicht (68). Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Rauchern trotzdem dramatisch erhöht (67). Es sollten deshalb alle Hypertoniker, die rauchen, angehalten werden, diese Angewohnheit aufzugeben. Zusätzlich ist in verschiedenen Studien gezeigt worden, dass Rauchen die positive kardiovaskuläre Wirkung einiger Antihypertensiva wie Beta-Blocker einschränkt (69) und die Wirkung einer intensiven Blutdrucktherapie beeinträchtigt (59). Die Patienten sollten im Gespräch über die Möglichkeiten des Nikotinersatzes (70) oder einer Therapie mit Bupropion unterrichtet werden (71).

3.3.2 Einschränkung des Alkoholkonsums

Zwischen dem Alkoholkonsum, der Höhe des Blutdruckes und der Prävalenz der Hypertonie in der Gesamtbevölkerung besteht eine lineare Beziehung (72). Ein starker Alkoholkonsum ist verknüpft mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall (73). Dies trifft vor allem für exzessives Trinken zu. Alkohol vermindert die Wirkung einer antihypertensiven Therapie. Allerdings ist dieser Effekt innerhalb von ein bis zwei Wochen weitgehend reversibel (74). 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.

3.3.3 Gewichtsreduktion und Sport

Vermehrtes Körperfett geht mit erhöhtem Blutdruck und Hypertonie einher (75). 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 (76). Auch eine Reduktion des Kochsalzverbrauches unterstützt die blutdrucksenkende Wirkung der Gewichtsreduktion (77). Die körperliche Leistungsfähigkeit ist ein sensibler Prädiktor der kardiovaskulären Letalität (78). Deshalb sollten alle Patienten mit hohem Blutdruck zu regelmäßiger körperlicher Aktivität ermutigt werden. Dazu zählen Wandern, Laufen und Schwimmen. Diese Aktivitäten sollten 3 – 4 x pro Woche über 30 bis 45 min durchgeführt werden (79). Es ist gezeigt worden, dass auch eine geringe Zunahme der körperlichen Bewegung den systolischen Blutdruck um 4 – 8 mm senken kann (80, 81). Einschränkend muss den Patienten erklärt werden, dass isometrische Kraftanstrengungen wie Gewichtheben einen blutdrucksteigernden Effekt haben und vermieden werden sollten. Bei schwerem oder schlecht kontrolliertem Hochdruck sollte eine schwere körperliche Belastung bis zum Erreichen einer verbesserten Blutdruckeinstellung vermieden werden.

3.3.4 Reduktion des Kochsalzkonsums und diätetische Maßnahmen

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Kochsalzzufuhr zu Blutdruckerhöhung und gesteigerter Prävalenz der Hypertonie beiträgt (82). Diese ungünstige Wirkung einer kochsalzreichen Ernährung wird durch eine niedrige Kaliumzufuhr verstärkt. 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 (83). Andere diätetische Maßnahmen verstärken diesen blutdrucksenkenden Effekt (84). 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 (85). Auch der Verzehr von Fisch bei gleichzeitiger Reduktion gesättigter Fette und Cholesterin in der Nahrung senkt den Blutdruck (86). In der DASH-Studie ist gezeigt worden, dass die genannten diätetischen Maßnahmen den Blutdruck senken und auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig beeinflussen (87).

Gültigkeit abgelaufen, LL wird nicht überprüft

2. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Änderungen des Lebensstils

- Änderungen des Lebensstils sind allen Hypertonikern zu empfehlen, wenn diese Maßnahmen indiziert sind. Dies gilt auch für Patienten, die Antihypertensiva erhalten. Das Ziel ist, den Blutdruck zu senken, Risikofaktoren zu beeinflussen und die Dosen der Antihypertensiva zu vermindern.
- Änderungen des Lebensstils sind auch zu empfehlen bei Menschen mit hoch normalem Blutdruck und zusätzlichen Risikofaktoren mit dem Ziel, einen Anstieg des Blutdrucks zu verhindern.
- Änderungen des Lebensstils, die den Blutdruck senken oder das kardiovaskuläre Risiko vermindern können, sind:
 - Beendigung des Rauchens
 - Einschränkung des Alkoholkonsums
 - Gewichtsreduktion
 - Verstärkte körperliche Aktivität
 - Reduktion des Kochsalzkonsums
 - Erhöhter Konsum von Obst und Gemüse sowie Reduktion des Fettkonsums
- Empfehlungen zur Änderung des Lebensstils sollten keine Lippenbekenntnisse sein sondern von praktischen Ratschlägen begleitet werden. An die Bedeutung der Maßnahmen sollte regelmäßig erinnert werden.

Empfehlungen zur Änderung des Lebensstils werden oft auf die Dauer nicht befolgt, und ihr Einfluss auf den Blutdruck ist sehr variabel. Daher sollten bei Hypertonikern, die nicht medikamentös behandelt werden, regelmäßige Blutdruckkontrollen erfolgen, um rechtzeitig eine Therapie mit Antihypertensiva zu beginnen.

4. MEDIKAMENTÖSE ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE

4.1 Einleitung

Die Empfehlungen zur medikamentösen antihypertensiven Therapie stützen sich auf große randomisierte Studien zur kardiovaskulären Morbidität und Letalität. Diese 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 tragen die Auswahlkriterien bei. Häufig werden für die Studien Hochrisikopatienten ausgewählt, um die statistische Aussagekraft 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 Therapietreue erzielt, die weit über die hinausgeht, welche in der Praxis erreicht wird. Die wichtigste Einschränkung der randomisierten Therapiestudien ist ihre relativ kurze Dauer. In der Regel werden diese Studien über vier bis fünf Jahre durchgeführt. Die zusätzliche Lebenserwartung und damit die Dauer der antihypertensiven Therapie beträgt bei Patienten im mittleren Lebensalter ungefähr 20 bis 30 Jahre. Die langfristige Wirkung von Medikamenten und mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen Klassen von Antihypertensiva können auch durch den Vergleich intermediärer Endpunkte analysiert werden. Dazu zählen Endorganschäden. Es ist offensichtlich, dass Studien mit intermediären Endpunkten nicht den gleichen Evidenzgrad wie Studien mit kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Letalität) aufweisen. Der Zusammenhang zwischen der Verbesserung eines Endorganschadens und der Reduktion der kardiovaskulären Letalität ist bislang weitgehend unbewiesen. Eine große Anzahl von Untersuchungen weist jedoch darauf hin, dass eine Verbesserung von Endorganschäden von prädicti-

ver Bedeutung für spätere kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Letalität ist. In den vorliegenden Leitlinien ist deshalb die Evidenz von großen randomisierten Studien zu intermediären Endpunkten mit eingeflossen. Auch langfristige metabolische Wirkungen der antihypertensiven Therapie sind berücksichtigt worden. Therapiebedingte Veränderungen metabolischer Parameter 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.

4.2 Placebo-kontrollierte Studien zu Letalität und Morbidität

Die meisten Studien, welche die Wirkung einer medikamentösen Therapie mit einer Placebo-Behandlung verglichen haben, sind in Metaanalysen (3, 88, 89) zusammengefasst worden. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Studien zur systolisch-diastolischen Hypertonie (3, 88) und der Studien bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (89) zusammengefasst. Die antihypertensive Behandlung führt zu einer signifikanten Abnahme der kardiovaskulären und der Gesamtlealität bei beiden Formen der Hypertonie. Bei der Analyse der Todesursachen konnten Collins und Mitarbeiter (3) zeigen, dass die antihypertensive Therapie eine relative Abnahme der tödlichen Schlaganfälle (- 45 %, $p < 0,001$) bewirkte, aber keinen Unterschied bei den tödlichen Myokardinfarkten zeigte (- 11 %, nicht signifikant). Möglicherweise ist dieses Ergebnis durch das Alter der eingeschlossenen Patienten bedingt, da in einer Metaanalyse der älteren Patienten eine signifikante Senkung der koronaren Letalität um 26 % ($p < 0,01$) gezeigt werden konnte (90). Werden tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle zusammengefasst und alle koronaren Ereignisse kombiniert, ist die antihypertensive Therapie bei beiden Formen der Hypertonie hoch signifikant wirksam.

Tabelle 3 : Abnahme des relativen Risikos bei Patienten unter antihypertensiver Therapie versus Placebo oder ohne Therapie (3, 88, 89)

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

Das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, ist bei Männern und Frauen unterschiedlich. Es ist in den meisten bisher durchgeführten Studien unklar, ob die Wirkung einer antihypertensiven Therapie geschlechtsabhängig ist. Diese Fragestellung wurde von der INDANA-Arbeitsgruppe untersucht. Diese Untersuchung gründet sich auf die Metaanalyse von sieben großen randomisierten Studien mit insgesamt 40.777 Patienten (91). 49 % dieser Patienten waren Männer. Die Analyse der Ereignisse zeigte bei Männern eine signifikante Reduktion der Gesamtletalität (-12%; $p=0.01$), der tödlichen Schlaganfälle (-43%; $p<0.001$), der Todesfälle durch Koronare Herzkrankheit (-17%; $p<0.01$), der Gesamtzahl der kardiovaskulären Ereignisse (-22%; $p=0.001$), der Schlaganfälle insgesamt (-34%; $p<0.001$) und der koronaren Ereignisse (-18%; $p < 0.001$). Bei Frauen wurden insgesamt deutlich weniger kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, wodurch die statistische Aussagekraft geringer ist. Eine statistisch signifikante günstige Wirkung der antihypertensiven Therapie wurde allerdings nur für die tödlichen Schlaganfälle (-29 %, $p < 0,05$), die Gesamtzahl der kardiovaskulären Ereignisse (-26 %, $p = 0,001$) und die Zahl der Schlaganfälle insgesamt (-38 %, $p < 0,001$) beobachtet. Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung, dass die Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch die antihypertensive Therapie bei Männern und Frauen offenbar vergleichbar ist.

4.3 Vergleich verschiedener Gruppen von Antihypertensiva

In den letzten Jahren haben zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien die Wirkung unterschiedlicher Klassen von Antihypertensiva auf Letalität und Morbidität der Patienten untersucht. Im allgemeinen wurden in diesen Studien ältere Antihypertensiva (Diuretika und Beta-Blocker) mit neueren Substanzen (Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten) verglichen. Die Interpretation der Ergebnisse wird oft dadurch erschwert, dass in den Vergleichsgruppen durch die Therapie der Blutdruck unterschiedlich stark gesenkt wurde. Außerdem wurden in den meisten Studien die Patienten nur in der Anfangsphase ausschließlich mit den Vergleichssubstanzen behandelt. Um den Zielblutdruck zu erreichen, mussten andere Antihypertensiva zugefügt werden, so dass letztendlich Kombinationstherapien verglichen wurden.

4.3.1 Vergleich Calciumantagonisten – Thiaziddiuretika und Beta-Blocker

Der Vergleich von lang wirksamen Calciumantagonisten mit Beta-Blockern und Diuretika wurde in neun Studien mit insgesamt 67.435 randomisierten Patienten durchgeführt (92, 93-100). Diese Studien wurden einer Metaanalyse unterzogen (101). Für keinen der untersuchten Endpunkte (Gesamtletalität, kardiovaskuläre Letalität, alle kardiovaskulären Ereignisse, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) ergab sich eine statistisch signifikante Heterogenität der Studien. Insgesamt zeigte sich keine Überlegenheit der Calciumantagonisten gegenüber Diuretika und Beta-Blockern beim Einfluss auf Gesamtletalität, kardiovaskuläre Letalität, Gesamtzahl der kardiovaskulären Ereignisse und Zahl der Myokardinfarkte. Die Calciumantagonisten waren tendenziell überlegen bei der Verhinderung tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle. Auf der anderen Seite waren die Calciumantagonisten bei der Verhinderung der Herzinsuffizienz weniger wirksam ($p < 0.0001$). Zu ähnlichen Ergebnisse kam eine andere Metaanalyse (102). In den genannten Metaanalysen (101, 102)

sind die Ergebnisse von ASCOT (103) und von INVEST (104) nicht berücksichtigt. Diese Studien werden im Kapitel 4.3.5 diskutiert.

4.3.2 Vergleich ACE-Inhibitoren – Thiaziddiuretika und Beta-Blocker

Staessen et al. (101) haben auch ACE-Inhibitoren mit Beta-Blockern und Diuretika verglichen in einer Metaanalyse, die fünf randomisierte Studien mit insgesamt 46 553 Patienten berücksichtigte (92, 96, 105-107). Auch hier zeigte sich bei der Gesamtauswertung kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit ACE-Inhibitoren und der konventionellen Therapie mit Beta-Blockern und Diuretika bezüglich der Gesamtletalität, der kardiovaskulären Letalität, der Gesamtzahl der kardiovaskulären Ereignisse sowie der Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz. Bezüglich des Endpunktes Schlaganfall war die Behandlung mit ACE-Inhibitoren schlechter als die konventionelle Therapie (Relatives Risiko 1,10; 95 % Konfidenzintervall 1,01 – 1,20; $p = 0,03$). Dieses Ergebnis wird jedoch stark durch ALLHAT (92) beeinflusst. In ALLHAT waren im Verlauf der Studie die systolischen Blutdruckwerte in der mit dem ACE-Inhibitor behandelten Gruppe 2,3 mm Hg höher als bei den mit dem Diuretikum Chlortalidon behandelten Patienten. Zu ähnlichen Ergebnissen wie Staessen et al. (101) kam auch eine andere Meta-Analyse (102).

4.3.3 Vergleich ACE-Inhibitoren – Calciumantagonisten

Die Effekte dieser beiden Gruppen von Antihypertensiva wurden in einer Metaanalyse verglichen, die sechs Studien mit insgesamt 26 000 Hypertonikern berücksichtigte (102). ACE-Hemmer und Calciumantagonisten unterschieden sich nicht in ihren Wirkungen auf Gesamtletalität, kardiovaskuläre Letalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Koronare Herzkrankheit. ACE-Hemmer waren weniger wirksam als Calciumantagonisten bei der Verhinderung von Schlaganfällen (Relatives Risiko 1,12; Konfidenzintervall 1,01-1,25). Sie waren den Calciumantagonisten jedoch überlegen

bei der Verhinderung von Herzinsuffizienz (Relatives Risiko 0,82; Konfidenzintervall 0,73-0,92).

4.3.4 Vergleich AT1–Antagonisten – andere Antihypertensiva

Mehrere große Studien sind derzeit verfügbar, in denen AT1-Antagonisten eingesetzt wurden. In der SCOPE-Studie (108) wurden 4973 ältere Hypertoniker entweder mit dem AT 1 – Antagonisten Candesartan oder mit Placebo behandelt. Wurde der Zielblutdruck nicht erreicht, wurden in beiden Patientengruppen andere Antihypertensiva mit Ausnahme von ACE-Hemmern und AT1–Antagonisten zugefügt. Die Blutdrucksenkung in der Candesartangruppe war ausgeprägter als in der Kontrollgruppe (3,2/1,8 mm Hg). Der primäre Endpunkt (Summe von Schlaganfällen, Myokardinfarkten, kardiovaskulären Todesfällen) unterschied sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht. In der Candesartangruppe wurden weniger Schlaganfälle beobachtet als in der Kontrollgruppe (-28%; $p = 0.004$). Dies könnte Folge der unterschiedlichen Blutdruckwerte sein.

In der LIFE-Studie (109) wurde die Wirkung des AT1-Antagonisten Losartan mit dem Beta-Blocker Atenolol bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie verglichen. Die Blutdrucksenkung war in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich im Vergleich eine signifikante 13%ige Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte unter Losartan ($p = 0,021$). Diese Wirkung war im Wesentlichen auf einen signifikanten Abfall in der Schlaganfallhäufigkeit zurückzuführen (-25 %, $p = 0,001$). Allerdings waren bei Eintritt in diese Studie in der Atenololgruppe 16% mehr Patienten mit Vorhofflimmern als in der Losartangruppe. In der VALUE-Studie (110) wurden Hypertoniker im Alter von 50 Jahren und darüber randomisiert mit dem AT 1-Blocker Valsartan oder mit dem Calciumantagonisten Amlodipin behandelt. Andere Antihypertensiva mit Ausnahme von ACE-Inhibitoren, AT 1-Antagonisten und Calciumantagonisten wurden zugefügt, wenn der Zielblutdruck von $< 140/90$ mm Hg nicht erreicht wurde. Der durch die Behandlung erreichte Blutdruck war in der Amlodipingruppe 2.0/1.6

mm Hg niedriger als in der Valsartangruppe. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht bezüglich des primären Endpunkts der Studie, der kardialen Letalität und Morbidität. Myokardinfarkt, ein sekundärer Endpunkt, trat in der Valsartangruppe häufiger auf als in der Amlodipingruppe. Der Unterschied war besonders deutlich in den ersten drei Monaten der Studie, zu einer Zeit, wo auch die Blutdruckunterschiede am ausgeprägtesten waren.

In der in Japan durchgeführten JIKEY HEART-Studie (111) wurden Hypertoniker mit einem hohen kardiovaskulären Risiko zusätzlich zur bestehenden Therapie mit dem AT 1 – Blocker Valsartan behandelt. Die Kontrollgruppe erhielt andere Antihypertensiva mit Ausnahme von AT1 – Antagonisten. Bei vergleichbaren erzielten Blutdruckwerten wurden in der Valsartangruppe weniger Schlaganfälle beobachtet als in der Kontrollgruppe. In MOSES (112) wurden der AT1-Antagonist Eprosartan und der Calciumantagonist Nitrendipin bei Patienten nach Schlaganfall verglichen. In beiden Patientengruppen wurden während der Studie praktisch identische Blutdruckwerte erreicht. Der primäre Endpunkt, die Summe von Gesamtlealität sowie aller kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignisse, trat in der Nitrendipingruppe statistisch signifikant häufiger auf als in der Eprosartangruppe. Insgesamt ergeben sich aus den erwähnten Studien Hinweise, dass AT1-Blocker gegenüber anderen Antihypertensiva überlegen sein können bei der Verhinderung von Komplikationen bei Hochrisikopatienten.

In dem kürzlich publizierten Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril – Global Endpoint Trial (ONTARGET, 113) wurden der AT1-Antagonist Telmisartan (80 mg/Tag) und der ACE-Inhibitor Ramipril (10 mg/Tag) sowie die Kombination beider Substanzen bei insgesamt 25 620 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit Diabetes mellitus und Endorganschäden verglichen. Bei Eintritt in die Studie lag der Blutdruck in allen drei Patientengruppen im Mittel bei 142/82 mm Hg, 69% der Patienten von ONTARGET waren Hypertoniker. Die Studiendauer betrug im Mittel 56 Monate. Die während der Studie gemessenen Blut-

druckwerte waren in der Telmisartangruppe geringfügig (0.9/0.6 mm Hg) niedriger als in der Ramiprilgruppe. Die mit der Kombination beider Substanzen behandelten Patienten hatten allerdings 2.4/1.4 mm Hg niedrigere Blutdruckwerte als die Patienten der Ramiprilgruppe. Der primäre Endpunkt von ONTARGET (Summe von kardiovaskulären Todesfällen, nicht tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen sowie von Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz) trat in allen drei Patientengruppen gleich häufig auf. Im Vergleich zur Ramiprilgruppe (24.5%) erfolgten Therapieabbrüche in der Telmisartangruppe etwas seltener (23%, $p = 0.02$) und bei den mit der Kombination behandelten Patienten deutlich häufiger (29.3%, $p = <0.001$). Der Unterschied zwischen der Ramipril- und der Telmisartangruppe wird wesentlich verursacht durch die deutlich höhere Zahl von Therapieabbrüchen wegen Hustens bei den mit dem ACE-Inhibitor behandelten Patienten. Bei den mit der Kombination von AT1-Antagonist und ACE-Hemmstoff behandelten Patienten erfolgten häufiger als in der Ramiprilgruppe Therapieabbrüche wegen Hypotension, Synkopen, Durchfall und Verschlechterung der Nierenfunktion. Insgesamt zeigt ONTARGET, dass bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (von denen der überwiegende Teil Hypertoniker waren) ein AT1-Blocker und ein ACE-Inhibitor gleichwertig sind bei der Verhinderung von Endpunkten. Wie zu erwarten trat Husten bei den mit dem ACE-Hemmstoff behandelten Patienten deutlich häufiger auf. AT1-Antagonisten sind daher eine Alternative für Patienten, die eine Behandlung mit ACE-Inhibitoren wegen Reizhustens nicht tolerieren. Im Vergleich zur Monotherapie mit Ramipril oder Telmisartan erbrachte die Kombination beider Substanzen keinen therapeutischen Vorteil und verursachte häufiger Nebenwirkungen.

4.3.5 Studien mit Beta-Blockern

Neuerdings wurde der Stellenwert von Beta-Blockern als Mittel der ersten Wahl bei der Hochdrucktherapie angezweifelt. Die Zweifel beruhen im Wesentlichen auf zwei Studien, nämlich auf ASCOT (103) und auf der LIFE-Studie (109). Die Ergebnisse der LIFE-Studie wurden bereits im Kapitel 4.3.4 diskutiert. In ASCOT (103) wurden Hypertoniker entweder mit dem Beta-Blocker Atenolol oder mit dem Calciumantagonisten Amlodipin behandelt. Wurde der Zielblutdruck nicht erreicht, wurden in der Atenololgruppe das Diuretikum Bendroflumethiazid und in der Amlodipingruppe der ACE-Hemmer Perindopril zugefügt. Der primäre Endpunkt von ASCOT war die Summe von Todesfällen infolge koronarer Herzkrankheit und nicht tödlicher Herzinfarkte. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da in der Amlodipingruppe 33% weniger Todesfälle und 11% weniger Schlaganfälle auftraten als in der Atenololgruppe. In einer Substudie, an der rund 10% der ASCOT-Patienten beteiligt waren, war bei gleichen systolischen Druckwerten in der A. brachialis der nicht invasiv ermittelte systolische Aortendruck in der Atenololgruppe um 4,3 mm Hg höher als in der Amlodipingruppe (114). Dies wurde als eine mögliche Erklärung für die geringere Inzidenz von Endpunkten in der Amlodipingruppe von ASCOT angesehen. Allerdings waren in ASCOT die Blutdruckwerte im Studienverlauf in der Atenololgruppe im Mittel 2,7/1,9 mm Hg höher als in der Amlodipingruppe, was insbesondere die geringere Schlaganfallhäufigkeit in der letztgenannten Gruppe erklären könnte.

Wesentlich beeinflusst durch die Life-Studie (109) und durch ASCOT (103) kam eine Metaanalyse (115) zu der Schlussfolgerung, dass Beta-Blocker im Vergleich zu anderen Antihypertensiva weniger wirksam sind bei der Verhinderung von Schlaganfällen, dass sie aber gleich effektiv sind bei der Verhinderung von Myokardinfarkten und bei der Verbesserung der Lebenserwartung. Basierend auf einer ähnlichen Metaanalyse empfahl das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Grossbritannien, Beta-Blocker nicht mehr zu den Antihypertensiva der ersten Wahl

zu zählen (116). Die genannte Schlussfolgerung und die Empfehlung des NICE sollte man kritisch betrachten. Auf Einschränkungen bei der Interpretierbarkeit der LIFE-Studie (109) und von ASCOT (103) wurde bereits hingewiesen. Weiterhin erscheint von Bedeutung, dass in beiden Studien die Mehrzahl der Patienten eine Kombinationstherapie erhielt. So wurden die meisten Patienten der Atenololgruppen zusätzlich mit einem Diuretikum behandelt. Eine vergleichbare Kombination erhielten viele Patienten der Chlortalidongruppe von ALLHAT (92), wobei die Inzidenz von Schlaganfällen nicht höher war als in den anderen Behandlungsarmen. Schließlich sollte INVEST (104) erwähnt werden, eine Studie mit insgesamt 22 576 Hypertonikern und Koronarer Herzkrankheit. Die Patienten erhielten randomisiert entweder den Beta-Blocker Atenolol oder den Calciumantagonisten Verapamil. Während der Studie waren die Blutdruckwerte in beiden Patientengruppen praktisch identisch. Der primäre Endpunkt, die Summe von Todesfällen, nicht tödlichen Herzinfarkten und nicht tödlichen Schlaganfällen wurde in beiden Gruppen gleich häufig beobachtet. Auch nicht tödliche Schlaganfälle traten in beiden Patientengruppen gleich häufig auf (Relatives Risiko 0,89; 95% Konfidenzintervall 0,70-1,12).

Praktisch bedeutsam ist allerdings, dass bei mit Beta-Blockern und Diuretika sowie mit ihrer Kombination behandelten Hypertonikern häufiger ein Diabetes mellitus auftritt als bei Patienten, die andere Antihypertensiva erhalten (s. Kapitel 4.5). Daher sollten Beta-Blocker, Diuretika und ihre Kombination vermieden werden bei Hochdruckkranken mit einem hohen Diabetesrisiko.

4.4 Therapiestudien mit intermediären Endpunkten (Endorganschäden)

4.4.1 Linksventrikuläre Hypertrophie

Viele Studien haben die Wirkung von unterschiedlichen Antihypertensiva auf die Hypertonie-assoziierte linksventrikuläre Hypertrophie untersucht. In den meisten Fällen wurde die linksventrikuläre Masse echokardiographisch bestimmt. Einschränkend ist, dass nur wenige dieser Studien strikte Kriterien für die Messung der linksventrikulären Hypertrophie eingehalten haben. Aus diesem Grund ist die Aussage von Metaanalysen diskussionswürdig (117). Da Studien an Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie nicht Placebo-kontrolliert sind sondern aktive Behandlungen vergleichen, müssen in diese Studien große Patientenzahlen eingeschlossen werden. Außerdem muss die Qualität der Daten sichergestellt werden, z. B. durch eine verblindete Auswertung der Echokardiogramme. Studien, welche diese Qualitätskriterien erfüllen, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der LIVE-Studie (118) wurde eine Überlegenheit des Diuretikums Indapamid über den ACE-Inhibitor Enalapril nach 12-monatiger (nicht nach 6-monatiger) Therapie gezeigt. Zwei Studien, ELVERA (119) und PRESERVE (120) zeigen eine vergleichbare Regression unter der Behandlung mit einem ACE-Inhibitor bzw. mit lang wirksamen Calciumantagonisten. Die CATCH-Studie (121) fand eine vergleichbare Regression unter der Behandlung mit einem AT1-Antagonisten und einem ACE-Inhibitor. Auch in der ELSA-Studie (122) wurde über eine vergleichbare Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie nach einem und vier Jahren unter der Behandlung mit einem Calciumantagonisten und einem Beta-Blocker berichtet. In einer weiteren Gruppe von Studien wurde eine Überlegenheit von AT1-Antagonisten gegenüber dem Beta-Blocker Atenolol gezeigt (109, 123-125). Es konnte gezeigt werden, dass der Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie mit einer Verbesserung der systolischen Funktion einhergeht (126). Die LIFE-Studie (109) fand in Übereinstimmung mit Daten aus der FRAMINGHAM- (127) und der HOPE-Studie (128), dass eine effektivere Regression der elektrokardiographisch bestimmten linksventrikulären Hypertrophie mit

einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht. Diese Befunde werden von kleineren Studien unterstützt (129, 130). Zusätzlich konnte in einer weiteren Studie im Vergleich zwischen Losartan und Atenolol (REGAAL-Studie) (125) gezeigt werden, dass die Behandlung mit dem AT1-Antagonisten zu einem Abfall natriuretischer Peptide führte, während die Behandlung mit dem Beta-Blocker Atenolol diesen Marker der Herzinsuffizienz weiter erhöhte.

4.4.2 Gefäßwand und Arteriosklerose

Verschiedene randomisierte Studien haben die langfristige Wirkung unterschiedlicher Antihypertensiva auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis untersucht. In der Regel wurden die Untersuchungen über 2 – 4 Jahre durchgeführt. Es konnte in diesen Studien einheitlich gezeigt werden, dass Calciumantagonisten eine günstige Wirkung auf diesen spezifischen Endpunkt aufweisen. In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde die Überlegenheit von Amlodipin über eine Placebothherapie nachgewiesen (131). In drei Studien konnte die Überlegenheit einer Behandlung mit den Calciumantagonisten Isradipin, Verapamil oder Nifedipin im Vergleich zu einer Diuretikatherapie gezeigt werden (94, 132, 133). 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 (93). Die Evidenz für eine spezifische Wirkung von ACE-Inhibitoren auf Gefäßwanddicke und Arteriosklerose ist widersprüchlich. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte keine Wirkung von Ramipril auf die Intima-Media-Dicke nachgewiesen werden (134). Eine weitere Studie zeigte jedoch eine verlangsamte Zunahme der Wanddicke unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer (135). Für eine Wirkung der ACE-Hemmer auf die Gefäßwand sprechen auch die Ergebnisse der PHYLLIS-Studie (136). Ob eine positive Beeinflussung der Endothelfunktion durch Antihypertensiva hämodynamische oder prognostische Bedeutung hat, kann derzeit noch nicht sicher beurteilt werden.

4.4.3 Niere

In vielen Studien ist die Wirkung einer antihypertensiven Therapie auf die Progression der Niereninsuffizienz untersucht worden. Einzelheiten werden im Zusammenhang mit dem Zielblutdruck (s. Kapitel 3.2.2) und der Therapie bei speziellen Patientengruppen (s. Kapitel 6.2 und 6.7) diskutiert. Zusammenfassend ist offenbar bei Patienten mit Nierenerkrankungen sowohl die aggressive Blutdrucksenkung als auch die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems wichtig.

4.5 Antihypertensive Therapie und Neuauftreten eines Diabetes mellitus

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass die Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus während einer antihypertensiven Behandlung mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems geringer ist als bei einer Therapie mit Diuretika oder Beta-Blockern (43, 99, 106, 108, 109, 137). In ALLHAT (92) war die Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus bei Patienten unter Lisinopril niedriger als bei Patienten, welche mit Chlortalidon behandelt wurden. In ASCOT (103) war die Häufigkeit eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus in der mit Amlodipin und Perindopril behandelten Patientengruppe 30% niedriger als in der mit Atenolol und Bendroflumethiazid behandelten Gruppe. Ein Diabetes mellitus tritt bei einer Therapie mit einem ACE-Inhibitor (92) oder mit einem AT1-Antagonisten (110) seltener auf als bei einer Behandlung mit einem Calciumantagonisten. Schwierig zu interpretieren sind die Ergebnisse der DREAM-Studie (138), in der Patienten mit einer pathologischen Glucosetoleranz entweder mit dem ACE-Inhibitor Ramipril oder mit Placebo behandelt wurden. Während der Studie war die Inzidenz eines Diabetes mellitus in beiden Patientengruppen gleich. Fast die Hälfte der Patienten waren Hypertoniker und ein Drittel hatte eine Hyperlipidämie. Eine große Zahl der Patienten erhielt neben der Studienmedikation unterschiedliche Antihypertensiva, Antidiabetika und Lipidsenker, wodurch der Einfluss der verschiedenen Medikamente schwer einzuschätzen ist.

Inzwischen haben auch Metaanalysen gezeigt, dass während einer Behandlung mit neueren Antihypertensiva (ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten, Calciumantagonisten) das Neuauftreten eines Diabetes mellitus seltener ist als bei einer Therapie mit Beta-Blockern und Diuretika (139,140,141).

Widersprüchliche Befunde gibt es zu der Prognose eines durch antihypertensive Therapie verursachten Diabetes mellitus. Untersuchungen zu dieser Frage sind dadurch erschwert, dass die Folgeerscheinungen der Stoffwechselerkrankung oft erst nach Jahren oder Jahrzehnten auftreten. In einer im Mittel sechs Jahre dauernden Beobachtungsstudie mit einer relativ kleinen Fallzahl von 795 Hypertonikern (142) kam es bei den Patienten, bei denen unter der Therapie ein Diabetes mellitus neu aufgetreten war, häufiger zu kardiovaskulären Komplikationen als bei Patienten ohne diese Stoffwechselerkrankung. Andererseits war bei einer im Mittel 14 Jahre dauernden Nachbeobachtung von Hypertonikern der SHEP-Studie die Letalität der Patienten mit neu entwickeltem Diabetes mellitus nicht erhöht (143). Die Aussagekraft dieser Studie ist eingeschränkt, weil aus der langen Nachbeobachtungsperiode keine Daten über Blutdruckverhalten, Therapie und Laborwerte vorliegen. Insgesamt erscheint es bei der derzeitigen Datenlage ratsam, spontan entstandenen und während antihypertensiver Therapie neu aufgetretenen Diabetes mellitus als prognostisch gleich ungünstig anzusehen.

5. THERAPEUTISCHE STRATEGIEN

5.1 Wahl des Antihypertensivums

(s. 3., 4. und 5. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

Ziel der antihypertensiven Therapie ist die effiziente und dabei nebenwirkungsarme Senkung des Blutdrucks. Die günstige Wirkung der Blutdrucksenkung auf kardiovaskuläre Ereignisse ist weitgehend unabhängig vom verwendeten Medikament. Dies ergibt sich aus der großen Zahl von kontrollierten randomisierten Studien und entspricht den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften (1). Thiaziddiuretika (ebenso Chlortalidon und Indapamid) Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten senken den Blutdruck zuverlässig und vermindern kardiovaskuläre Komplikationen der Hypertonie. Daher sind diese fünf Gruppen von Medikamenten für die antihypertensive Therapie geeignet, sei es in Form einer Monotherapie oder einer Kombinationstherapie. Jede Gruppe besitzt spezifische Eigenschaften sowie Vor- und Nachteile, die im Folgenden besprochen werden sollen.

Im Kapitel 4.3.5 wurden Einwände gegen den Einsatz von Beta-Blockern diskutiert, und es wurde auf die nicht eindeutige Datenlage hingewiesen. Beta-Blocker haben einen günstigen therapeutischen Effekt bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit, mit Herzinsuffizienz und nach Herzinfarkt (144, 145, 146), also Erkrankungen, die häufig zusammen mit oder als Folge von Hypertonie auftreten. Es erscheint daher gerechtfertigt, Beta-Blocker weiterhin zur Einleitung und zur Fortführung einer antihypertensiven Behandlung einzusetzen. Allerdings begünstigen Beta-Blocker eine Gewichtszunahme (147). Sie haben nachteilige Effekte auf den Lipidstoffwechsel und begünstigen das Neuauftreten eines Diabetes mellitus (s. Kapitel 4.5). Beta-Blocker sollten daher vermieden werden bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder seinen Komponenten, wie Bauchfettleibigkeit, hochnormalen oder erhöhten

Plasmaglucoosespiegeln und pathologischer Glucosetoleranz. Dasselbe gilt auch für Diuretika.

Hinweise auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Antihypertensiva bei der Beeinflussung von Endorganschäden wurden im Kapitel 4.4 diskutiert. Differentialtherapeutische Gesichtspunkte werden im Kapitel 6 erörtert.

Für weitere Gruppen von Antihypertensiva wurde ein zuverlässiger blutdrucksenkender Effekt bei Patienten mit Hypertonie nachgewiesen. Die gilt für Alpha 1-Blocker, zentral wirkende Antisymphotonika und Aldosteronantagonisten (148, 149). Da der Doxazosin-Arm von ALLHAT vorzeitig abgebrochen wurde (150), gibt es keine Endpunktstudie, bei der ein Alpha 1-Blocker mit einem anderen Antihypertensivum bei Hochdruckkranken verglichen wurde. Dasselbe gilt für zentrale Antisymphotonika und Aldosteronantagonisten. Diese Medikamente wurden jedoch als Kombinationspartner in Interventionsstudien eingesetzt, wenn mit der zu vergleichenden Studienmedikation der Zielblutdruck nicht erreicht wurde. Sie erscheinen daher für eine Kombinationstherapie geeignet. Eine spezielle Indikation für Alpha 1-Blocker ist die benigne Prostatahyperplasie. Aiskiren, ein neu entwickelter Renin-Inhibitor, wirkt antihypertensiv in Form einer Monotherapie und in Kombination mit einem Thiaziddiuretikum (151, 152, 153). Endpunktstudien, die eine Beurteilung des Stellenwerts dieser Substanz ermöglichen, liegen noch nicht vor.

Die antihypertensive Therapie ist in der Regel eine Dauertherapie. Nach Möglichkeit sollten hierfür Pharmaka mit einer Wirkungsdauer von 24 Stunden eingesetzt werden. Diese Medikamente müssen nur einmal am Tag eingenommen werden, wodurch die Zuverlässigkeit der Einnahme verbessert und Blutdruckschwankungen vermieden werden. Besondere Beachtung sollte den Nebenwirkungen gewidmet werden. Auch subjektive Nebenwirkungen beeinträchtigen den Patienten manchmal erheblich und können zu Unregelmäßigkeiten bei der Tabletteneinnahme oder gar zum Therapieabbruch führen. Beunruhigend ist der hohe Prozentsatz von Hypertoni-

kern, bei denen nach Beendigung der Therapie mit einem Antihypertensivum nicht mit einem anderen Medikament weiterbehandelt wurde (154).

Die Frage, mit welchem Medikament die antihypertensive Therapie begonnen werden soll, ist weniger relevant geworden durch die Erkenntnis, dass die überwiegende Zahl der Hypertoniker zum Erreichen der Zielblutdruckwerte eine Kombination von mehreren Antihypertensiva benötigt. Die Auswahl unter den blutdrucksenkenden Pharmaka wird wesentlich durch Faktoren bestimmt, die in den 3., 4. und 5. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen zusammengefasst sind.

3. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Faktoren, die die Auswahl von Antihypertensiva bestimmen

1. Frühere Erfahrungen mit Antihypertensiva
2. Kardiovaskuläres Risikoprofil des Patienten
3. Vorhandene Endorganschäden, bereits manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen oder ein Diabetes mellitus
4. Zweiterkrankungen, die durch ein bestimmtes Antihypertensivum günstig beeinflusst werden (z. B. Prostatahyperplasie durch Alpha 1-Blocker)
5. Beschwerden, die durch ein bestimmtes Antihypertensivum verstärkt werden können (z. B. chronische Kopfschmerzen durch Dihydropyridine)
6. Mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten, die der Patient bereits erhält
7. Kosten der Therapie. Einschränkend muss man betonen, dass der ökonomische Aspekt gegenüber Effektivitäts- und Verträglichkeitsgesichtspunkten nicht dominieren darf

Die Wahl der richtigen Antihypertensiva ist eine ärztliche Entscheidung, wobei der behandelnde Arzt die individuellen Besonderheiten des Patienten berücksichtigen sollte.

4. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Auswahl von Antihypertensiva

- Der wesentliche Nutzen der antihypertensiven Therapie beruht auf der Blutdrucksenkung an sich.
- Fünf Hauptklassen von Antihypertensiva sind in Form einer Mono- oder einer Kombinationstherapie geeignet zur Einleitung der antihypertensiven Behandlung und zur Dauertherapie, nämlich Thiaziddiuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten. Beta-Blocker, Diuretika und insbesondere ihre Kombination sollten nach Möglichkeit vermieden werden bei Patienten mit metabolem Syndrom, hohem Diabetesrisiko und bei Diabetikern.
- Die meisten Hypertoniker benötigen zum Erreichen der Zielblutdruckwerte eine Kombination mehrerer Antihypertensiva. Daher hat die Diskussion, mit welcher Substanz die Behandlung begonnen werden soll, an Bedeutung verloren. Die 3. und 5. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen enthalten Faktoren, die bei der Auswahl von Antihypertensiva bedeutsam sind.
- Besondere Aufmerksamkeit sollte den Nebenwirkungen – auch den nur subjektiv empfundenen – geschenkt werden, da diese häufig die Ursache für Therapiabbrüche sind.
- Die Blutdrucksenkung sollte zuverlässig über den ganzen Tag erfolgen. Dies muss durch Blutdruckmessung morgens vor der ersten Medikamenteneinnahme oder durch ABDM überprüft werden.
- Antihypertensiva mit einer Wirkungsdauer von mindestens 24 Stunden sind zu bevorzugen. Sie ermöglichen eine einmalige tägliche Tabletteneinnahme und erhöhen dadurch die Therapietreue.

5. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Differentialtherapeutische Überlegungen beim Einsatz von Antihypertensiva

Gruppe	Vorteil / einsetzen bei	Nachteil / nicht einsetzen bei
Thiaziddiuretika	Herzinsuffizienz	Hypokaliämie, Hyperurikämie, Diabetes, metabolischem Syndrom
Beta-Blocker	Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen	Asthma bronchiale, AV-Block II oder III, Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom
Calciumantagonisten	Stabile Angina pectoris	AV-Block (Nicht-Dihydropyridine), Ödeme (Dihydropyridine), Instabile Angina pectoris, Akuter Herzinfarkt (erste vier Wochen)
ACE-Inhibitoren	Herzinsuffizienz, Zustand nach Herzinfarkt, Diabetische Nephropathie	Schwangerschaft, Hyperkaliämie, beidseitigen Nierenarterienstenosen
AT1-Antagonisten	Herzinsuffizienz, Zustand nach Herzinfarkt, Diabetische Nephropathie, Unverträglichkeit von ACE-Inhibitoren	Schwangerschaft, Hyperkaliämie, beidseitigen Nierenarterienstenosen

5.2 Monotherapie (s. 6. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

Die antihypertensive Therapie kann mit einem einzelnen Medikament in niedriger Dosis begonnen werden. Wenn der Zielblutdruck nicht erreicht wird, kann die Dosis gesteigert werden. Hat das zuerst gewählte Medikament keinen nennenswerten blutdrucksenkenden Effekt oder wesentliche Nebenwirkungen, muss es durch ein Antihypertensivum aus einer anderen Gruppe ersetzt werden. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass für den individuellen Patienten das wirksamste und am besten verträgliche Medikament gefunden werden kann. Der Nachteil besteht darin, dass bis zur optimalen Blutdruckeinstellung Wochen oder Monate vergehen können, eine für den Patienten manchmal frustrierende Situation, die zum Therapieabbruch führen kann.

Neuere Studien haben deutlich gemacht, dass zum Erreichen des Zielblutdrucks viele Patienten eine Kombinationstherapie mit mehr als einem antihypertensiven Medikament benötigen. Dabei spielt der Ausgangsblutdruck eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit einer Hypertonie Grad 1 wird oft eine Monotherapie ausreichen. In ALLHAT, wo vor allem Patienten mit Hypertonie Grad 1 und 2 behandelt wurden, erhielten 60 % der Patienten langfristig eine Monotherapie (92). In der HOT-Studie (46) mit Hypertoniepatienten Grad 2 und 3 war eine Monotherapie nur bei 25 – 40 % der Patienten erfolgreich. In ASCOT (103) benötigten 78% der Hypertoniker zwei oder mehr Antihypertensiva, um den Zielblutdruck (< 140/90 mm Hg bei Nichtdiabetikern, < 130/90 mm Hg bei Diabetikern) zu erreichen.

5.3 Kombinationstherapie

(s. 6. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

Wenn mit Hilfe einer Monotherapie in verträglichen Dosen der Zielblutdruck nicht erreicht wird, muss ein Antihypertensivum aus einer anderen Gruppe zugefügt werden. 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 ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten
- Dihydropyridin-Calciumantagonisten und Beta-Blocker
- Calciumantagonisten und ACE-Inhibitoren bzw. AT1-Antagonisten
- Calciumantagonisten und Diuretika
- Beta-Blocker und Diuretika

Die Kombination von Beta-Blockern mit Diuretika wird seit vielen Jahren eingesetzt und wurde auch in zahlreichen Interventionsstudien verwendet. Wie im Kapitel 5.1 erörtert wurde, haben sowohl Beta-Blocker als auch Diuretika ungünstige metabolische Effekte, die möglicherweise durch eine Kombination beider Substanzgruppen verstärkt werden. Die Kombination von Beta-Blockern und Diuretika sollte daher nicht verwendet werden bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder mit Komponenten dieses Syndroms. Als Kombinationspartner für Beta-Blocker, Diuretika, ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten und Calciumantagonisten kommen auch Alpha 1-Blocker in Frage. Allerdings ist die Datenlage zum therapeutischen Nutzen dieser Kombinationen begrenzt. Thiaziddiuretika wurden mit kaliumsparenden Diuretika kombiniert, um eine Hypokaliämie zu vermeiden. Diese Kombination hat durch den heute üblichen Einsatz niedriger Dosen von Thiaziddiuretika an Bedeutung verloren. Die Kombination von ACE-Inhibitor und AT1-Blocker bei Hypertonikern wurde in ONTARGET (113) untersucht (s. Kapitel 4.3.4) und war nicht nutzbringend.

Es gibt Argumente, die für den Beginn der antihypertensiven Behandlung in Form einer Kombinationstherapie, in der Regel als Zweierkombination, sprechen. Die Vorteile dieses Vorgehens bestehen darin, dass durch die Verwendung zweier Medikamente mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus die Wahrscheinlichkeit einer effektiven Blutdrucksenkung erhöht wird und die Kombinationspartner in einer niedrigen, nebenwirkungsarmen Dosierung gegeben werden können. Durch die Kombinationstherapie kann der Zielblutdruck rascher erreicht werden, was bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wichtig ist. Im Kapitel 4.3.4 wurde erwähnt, dass in der VALUE-Studie (110) die Häufigkeit von Herzinfarkten in der Valsartangruppe in den ersten drei Monaten höher war als in der Amlodipingruppe. Während dieser Zeit waren die Blutdruckwerte bei den mit dem AT1-Antagonisten behandelten Hypertonikern deutlich höher als bei den mit dem Calciumantagonisten behandelten Patienten. Ein Nachteil des Beginns der antihypertensiven Behandlung in Form einer Kombinationstherapie ist die Möglichkeit, dass ein Patient mit einem nicht wirksamen und daher überflüssigen Medikament belastet wird. Eine primäre Kombinationstherapie sollte erwogen werden bei Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko. Dies gilt insbesondere für Hochrisikopatienten, deren Ausgangsblutdruck mehr als 20/10 mm Hg über dem Zielblutdruck liegt. Bei diesen Hypertonikern ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass eine Monotherapie den Blutdruck ausreichend senkt.

Eine Reihe von Präparaten mit fester Kombination von Antihypertensiva in einer Tablette steht für die Hochdrucktherapie zur Verfügung. Diese Kombinationspräparate sollten nach Möglichkeit eingesetzt werden, wenn bei einem Patienten die wirksamen und verträglichen Dosen von Kombinationspartnern ermittelt sind. Dieses Vorgehen vermindert die Zahl der einzunehmenden Tabletten und erhöht dadurch die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme. Fixe Kombinationen mit niedriger Dosierung der Komponenten können auch für die primäre Kombinationstherapie verwendet werden.

6. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Mono- oder Kombinationstherapie

- Zum Erreichen der Zielblutdruckwerte benötigen die meisten Hypertoniker mehr als ein Antihypertensivum. Zahlreiche wirksame und gut verträgliche Kombinationen stehen zur Verfügung.
- Die antihypertensive Therapie kann in Form einer Monotherapie oder mit der Kombination von zwei Antihypertensiva in niedrigen Dosen begonnen werden.
- Der Beginn mit einer Monotherapie ist zu bevorzugen bei Patienten mit leichter Hypertonie und einem leicht oder mäßig erhöhten kardiovaskulären Risiko. Eine primäre Kombinationstherapie sollte erwogen werden bei Patienten mit Hypertonie Grad 2 oder 3 oder mit einem hohen bzw. sehr hohen kardiovaskulären Risiko.
- Fixe Kombinationen von zwei Antihypertensiva können die Behandlung vereinfachen und die Therapietreue erhöhen.
- Manche Hypertoniker benötigen zum Erreichen des Zielblutdrucks eine Kombination von mehr als zwei Antihypertensiva.
- Bei Hypertonikern mit leicht oder mäßig erhöhtem kardiovaskulären Risiko und insbesondere bei älteren Patienten sollte die Blutdrucksenkung schrittweise im Laufe mehrerer Wochen erfolgen. Bei Hypertonikern mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko sollte der Zielblutdruck rascher erreicht werden, was eine frühzeitige Kombinationstherapie und häufige Dosisanpassungen erforderlich macht.

Bei manchen Patienten gelingt es auch mit Hilfe von Zweierkombinationen von Antihypertensiva nicht, den Zielblutdruck zu erreichen. Dies trifft insbesondere für Hypertoniker mit Nierenerkrankungen zu. Dann müssen Kombinationen von drei oder mehr Antihypertensiva eingesetzt werden. Für Dreierkombinationen kommen insbesondere in Frage:

- Diuretikum + ACE-Inhibitor + Calciumantagonist
- Diuretikum + AT1-Antagonist + Calciumantagonist
- Diuretikum + Beta-Blocker + Vasodilatator*
- Diuretikum + zentrales Antisymphotonikum + Vasodilatator*

* hier subsummiert: Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Alpha 1-Blocker, Dihydralazin

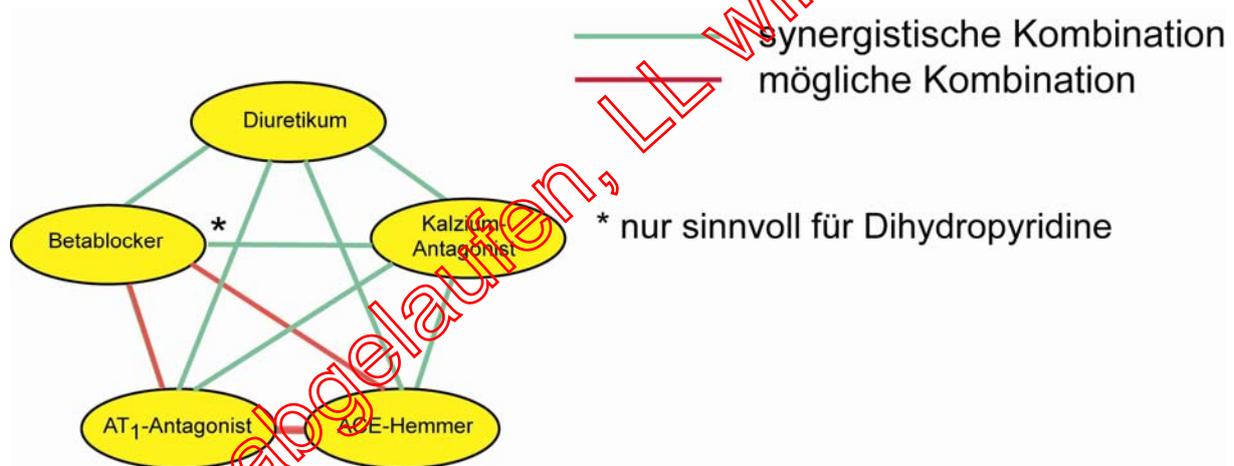


Abb. 3

Kombinationen unterschiedlicher Gruppen von Antihypertensiva. Synergistische Kombinationen sind mit Hilfe grüner Linien, mögliche Kombinationen durch rote Linien gekennzeichnet.

* Nur sinnvoll für Dihydropyridin-Calciumantagonisten.

6. THERAPIE DER HYPERTONIE BEI SPEZIELLEN PATIENTENGRUPPEN

6.1 Ältere und sehr alte Patienten (s. 7. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

Randomisierte kontrollierte Studien haben eindeutig gezeigt, dass eine antihypertensive Therapie auch älteren und sehr alten Patienten mit Bluthochdruck nützt. Diese Therapie senkt die kardiovaskuläre Morbidität und Letalität älterer Patienten sowohl mit systolisch-diastolischer als auch mit isolierter systolischer Hypertonie (13,14, 88, 89). Für die Studien bei älteren Hypertonikern wurden Patienten mit einem Lebensalter von 60 Jahren und darüber rekrutiert. Bei einer Metaanalyse derartiger Studien zeigte sich, dass in der Subgruppe der Hypertoniker im Alter von 80 Jahren und darüber durch die antihypertensive Therapie der kombinierte Endpunkt tödliche plus nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse günstig beeinflusst wurde. Die Gesamletalität wurde allerdings durch die Therapie nicht gesenkt (155). Eine kürzlich publizierte kontrollierte Studie (HYVET) untersuchte Hypertoniker im Alter von mindestens 80 Jahren und mit einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 mm Hg (156). In dieser Studie wurden die Patienten mit einem Diuretikum und bei Bedarf zusätzlich mit einem ACE-Hemmer behandelt, um den Zielblutdruck von 150/80 mm Hg zu erreichen. Im Vergleich zu Placebo war in der aktiv behandelten Gruppe der primäre kombinierte Endpunkt bestehend aus tödlichem und nicht-tödlichem Schlaganfall um 30% nicht signifikant ($p=0,06$) reduziert. Die weiteren sekundären Endpunkte wie kardiovaskuläre Letalität und Gesamletalität waren allerdings deutlich und signifikant reduziert. Diese Studie belegt somit, dass die Blutdrucksenkung bei älteren Patienten im Alter von 80 Jahren oder älter auf einen Zielblutdruck von $< 150/80$ mm Hg sinnvoll ist. In den Interventionsstudien bei älteren Patienten mit systolisch-diastolischer Hypertonie, die einen Vorteil der antihypertensiven Behandlung gegenüber Placebo nachgewiesen haben, wurde die aktive Therapie ebenfalls mit einem Diuretikum oder einem Beta-Blocker begonnen (90). In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse wurde darauf hingewiesen, dass die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse un-

ter der aktiven Behandlung mit Beta-Blockern geringer ist als unter der Diuretikatherapie, wobei allerdings viele der Patienten in den analysierten Studien mit einer Kombination der beiden Therapieansätze behandelt wurden (157).

In Studien bei isolierter systolischer Hypertonie wurde Placebo mit einem Diuretikum (13) oder mit einem Calciumantagonisten vom Dihydropyridintyp verglichen (14). In China durchgeführte Untersuchungen bei systolisch-diastolischer Hypertonie (158) und isolierter systolischer Hypertonie (159) begannen die Behandlung mit einem Dihydropyridin-Calciumantagonisten. Bei allen diesen Studien verbesserte die aktive Therapie die Prognose der älteren Hypertoniker. In einigen weiteren Studien wurde die Wirksamkeit verschiedener Gruppen von Antihypertensiva bei älteren Patienten verglichen. In STOP-2 (96) hatte eine Behandlung mit einem Diuretikum bzw. einem Beta-Blocker den gleichen Einfluss auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wie eine Therapie mit einem Calciumantagonisten oder einem ACE-Hemmstoff. Auch bei einer Subgruppenanalyse von ALLHAT (92) ergab sich, dass ein Diuretikum, ein Calciumantagonist und ein ACE-Hemmer den gleichen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse bei älteren Hochdruckkranken hatten. Die LIFE-Studie (109) zeigte, dass bei 55-80 Jahre alten Hypertonikern mit Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie der AT1-Antagonist Losartan bei der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse und insbesondere von Schlaganfällen wirksamer war als der Beta-Blocker Atenolol. Eine Subgruppenanalyse der LIFE-Studie ergab, dass auch bei Patienten mit einer isolierten systolischen Hypertonie Losartan stärker als Atenolol kardiovaskuläre Ereignisse verhindert (160). In SCOPE (108) nahm bei Hypertonikern mit einem Lebensalter von 70 Jahren und darüber die Zahl nicht tödlicher Schlaganfälle unter einer Therapie mit dem AT1-Antagonisten Candesartan stärker ab als während der Behandlung mit anderen Antihypertensiva. Die während der Studie erreichten Blutdruckwerte waren jedoch in der Candesartan-Gruppe statistisch signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Insgesamt kann man davon ausgehen, dass Diuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten auch bei älteren Hypertonikern die Prognose günstig beeinflussen. Vor diesem Hintergrund

kann keine Bevorzugung einer dieser Substanzklassen allein aufgrund des hohen Lebensalters abgeleitet werden (116).

7. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Antihypertensive Therapie bei älteren Patienten

- Bei Patienten mit systolisch-diastolischer oder isoliert systolischer Hypertonie im Alter von ≥ 60 Jahren wurde in kontrollierten Studien gezeigt, dass mit der antihypertensiven Therapie eine deutliche Abnahme der Gesamtmortalität erzielt werden kann.
- Bei älteren Patienten kann die medikamentöse Therapie mit Thiaziddiuretika, Calciumantagonisten, AT1-Antagonisten, ACE-Inhibitoren und Beta-Blockern begonnen werden.
- Wegen der erhöhten Gefahr von Nebenwirkungen – insbesondere von orthostatischem Blutdruckabfall - sollten eine niedrige Initialdosis gewählt werden und eine vorsichtige Dosissteigerung erfolgen. Der Blutdruck sollte immer auch im Stehen kontrolliert werden.
- Der Zielblutdruck beträgt wie bei jüngeren Patienten $<140/90$ mm Hg. Viele ältere Patienten benötigen zwei oder mehr Antihypertensiva zur Blutdruckkontrolle, und eine Blutdruckreduktion unter 140 mm Hg systolisch, ist häufig nur sehr schwierig zu erzielen.
- Die antihypertensive Differentialtherapie sollte sich nach den Risikofaktoren, Endorganschäden und den bei älteren Patienten häufig vorkommenden kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Begleiterkrankungen ausrichten.
- Auch bei Patienten im Alter von über 80 Jahren ist die Behandlung der Hypertonie sinnvoll. Zielblutdruck sollten Werte $< 150/80$ mm Hg sein.

Beim Beginn der antihypertensiven Therapie sollten die bereits diskutierten allgemeinen Empfehlungen berücksichtigt werden. Ältere Hypertoniker neigen eher zu orthostatischem Blutdruckabfall als jüngere. Daher sollten die Blutdruckmessungen auch am stehenden Patienten vorgenommen werden. Bei vielen älteren Hochdruckkranken werden zusätzliche Risikofaktoren, Endorganschäden und manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen nachweisbar sein, wodurch die Auswahl der Antihypertensiva beeinflusst wird. Viele Patienten werden zwei oder mehr Antihypertensiva benötigen, um den Blutdruck ausreichend zu senken. Insbesondere ist es oft schwierig, den optimalen systolischen Blutdruck von weniger als 140 mm Hg zu erreichen (50). Unklar ist, wie stark der diastolische Blutdruck bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie gesenkt werden sollte. Eine Post hoc-Analyse der SHEP-Studie ergab, dass Patienten mit diastolischen Blutdruckwerten unter 70 mm Hg während der Behandlung eine schlechte Prognose hatten (161). Bei diesen Patienten ist der Blutdruck möglicherweise zu stark gesenkt worden. Es könnte sich aber auch um Patienten gehandelt haben, bei denen sich im Verlauf der Studie neben der Hypertonie andere schwere Erkrankungen entwickelt hatten. Im Einklang mit letzterer Annahme befinden sich Ergebnisse aus einer neueren Nachuntersuchung der Syst-Eur-Studie (162). Diese zeigten eine erhöhte nicht-kardiovaskuläre Letalität bei Patienten mit niedrigem diastolischem Blutdruck sowohl in der Placebogruppe als auch unter aktiver Behandlung. Weiterhin wurde in Syst-Eur bei der Behandlung von älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie, bei denen zu Studienbeginn keine koronare Herzkrankheit vorlag, bis zu einem diastolischen Blutdruck von 55 mm Hg kein nachteiliger Effekt beobachtet (162). Bei aktiv behandelten Patienten mit koronarer Herzkrankung und niedrigem diastolischem Blutdruck zwischen 60 und 65 mm Hg war die kardiovaskuläre Ereignisrate hingegen erhöht, so dass bei diesen Patienten der diastolische Blutdruck vermutlich nicht unter 70 mm Hg gesenkt werden sollte. Weitere Studien sind notwendig um zu prüfen, wie stark der Blutdruck bei älteren Patienten gesenkt werden soll. Dies betrifft insbesondere die Frage, welche diastolischen Blutdruckwerte im Rahmen der optimalen Blutdruckkontrolle bei älteren Patienten mit isoliert systolischer Hypertonie noch akzeptabel sind.

6.2 Diabetes mellitus

(s. 8. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

Diabetes mellitus besteht aus 2 unterschiedlichen Manifestationsformen: Typ-1 Diabetes mellitus, der im Allgemeinen bei jüngeren Personen auftritt und durch eine Beta-Zell-Destruktion und Insulindefizit charakterisiert ist. Typ-2 Diabetes mellitus ist eher typisch für den Patienten im mittleren und höheren Lebensalter und ist charakterisiert durch eine verminderte Insulinempfindlichkeit für den Glucosetransport durch die Zellmembranen der Skelettmuskulatur, obwohl auch bei diesem Typ sekretorische Defekte von Insulin vorhanden sein können. Typ-2 Diabetes mellitus ist zehn- bis zwanzigmal häufiger als der insulinabhängige Typ-1 Diabetes mellitus und hat eine Hypertonieprävalenz von bis zu 90 % (163).

Es ist eindeutig nachgewiesen, dass die Koexistenz von Hypertonie und Diabetes mellitus beider Typen in einem hohen Ausmaß das Risiko für die Entwicklung renaler oder auch anderer Organschäden erhöht und dadurch zu einer wesentlich höheren Inzidenz von Schlaganfall, Koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und kardiovaskulärer Letalität führt (164, 165). Das Vorhandensein einer Mikroalbuminurie ist ein früher Marker einer Nierenschädigung und ein Indikator für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Daten zur kardiovaskulären Protektion durch antihypertensive Therapie sind beim Typ-1 Diabetes mellitus begrenzt. Bei diesem Diabetestyp ist jedoch nachgewiesen, dass die antihypertensive Behandlung die Progression der Nephropathie verzögert (167). ACE-Inhibitoren sind dabei anderen Antihypertensiva überlegen (168).

Die bisher verfügbaren Daten lassen keinerlei Zweifel darüber, dass beim Typ-2 Diabetes mellitus die Blutdrucksenkung kardiovaskuläre Komplikationen verhindert, unabhängig von den eingesetzten Medikamenten (54). Placebo kontrollierte Studien mit positiven Ergebnissen haben Diuretika (oft kombiniert mit Beta-Blockern), Calciumantagonisten und ACE-Inhibitoren eingesetzt. Das lässt den Rückschluss zu, dass

selbst bei Diabetes mellitus der kardiovaskuläre Nutzen überwiegend durch die Blutdrucksenkung per se begründet ist. Eine kürzliche Metaanalyse weist darauf hin, dass durch niedrigere Blutdruckziele kardiovaskuläre Komplikationen bei Typ-2 Diabetikern stärker verhindert werden als bei Nicht-Diabetikern (169). Die Empfehlung, bei Diabetikern eine antihypertensive Therapie schon dann einzuleiten, wenn der Blutdruck noch im hochnormalen Bereich liegt und den Blutdruck auf Zielwerte unter 130/80 mm Hg zu senken, wird durch zahlreiche Daten unterstützt (s. Kapitel 3. 2. 23). Ob diese niedrigeren Zielblutdruckwerte auch dazu beitragen, die Progression einer bestehenden diabetischen Nephropathie zu verzögern, ist nicht eindeutig nachgewiesen.

Mehrere kontrollierte, randomisierte Studien sind der Frage nachgegangen, ob bei Typ-2 Diabetes mellitus bestimmte Antihypertensiva spezifische nephroprotektive Eigenschaften aufweisen, die die durch die Blutdrucksenkung per se eintretende Organprotektion weiter steigern. Es gibt eine Fülle von Daten zur Überlegenheit der AT1-Antagonisten und ACE-Inhibitoren, die besonders ausgeprägt ist für die Prävention und Reduktion einer Mikroalbuminurie und Proteinurie (s. Kapitel 6. 7).

8. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus

- Eine intensive nicht-medikamentöse Behandlung sollte bei allen Diabetikern mit Hypertonie eingeleitet werden. Bei Typ-2 Diabetes mellitus ist besonders auf eine Gewichtsabnahme und eine Reduktion der Kochsalzeinnahme zu achten.
- Der Zielblutdruck sollte $< 130/80$ mm Hg sein. Dementsprechend sollte die blutdrucksenkende Behandlung bereits bei hoch normalen Blutdruckwerten begonnen werden. Bei hoch normalem Blutdruck und gleichzeitig nachgewiesener Mikroalbuminurie sollten Antihypertensiva eingesetzt werden. Dabei sind ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten zu bevorzugen.
- Zum Erreichen des Zielblutdrucks ist oft die Kombination von zwei oder mehr Antihypertensiva erforderlich.
- Die Blutdrucksenkung hat einen nephroprotektiven Effekt. Dieser ist besonders ausgeprägt beim Einsatz von ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten.
- ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten sollten bei der Monotherapie bevorzugt und regelhaft Bestandteil einer Kombinationstherapie sein.
- Die Behandlungsstrategien sollten Maßnahmen gegen alle kardiovaskuläre Risikofaktoren enthalten.
- Infolge einer autonomen Neuropathie neigen manche Diabetiker zu Orthostatischem Blutdruckabfall. Daher sollten die Blutdruckwerte auch im Stehen kontrolliert werden.

Zusammenfassend ist es empfehlenswert, bei Typ-2 Diabetikern den Blutdruck nach Möglichkeit auf Werte unter $130/80$ mm Hg zu senken. Intensive Maßnahmen zur Beeinflussung des Lebensstils sollten eingeleitet werden, mit besonderem Nachdruck auf die Gewichtsreduktion. Übergewicht und Adipositas sind bei Typ-2 Diabe-

tes mellitus häufig, und die Gewichtsreduktion führt zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Verbesserung der Glucosetoleranz (170). Antihypertensiva sollten auf jeden Fall eingesetzt werden, wenn der Blutdruck sich im hochnormalen Bereich befindet und gleichzeitig eine Mikroalbuminurie nachweisbar ist (47, 171). Alle Gruppen von Antihypertensiva kommen im Prinzip in Betracht, wobei berücksichtigt werden muss, dass eine effektive Blutdruckkontrolle bei Diabetikern besonders schwierig sein kann und dass Kombinationen von 2 oder mehr Substanzen häufig erforderlich sind. Die antihypertensive Therapie sollte nicht mit Beta-Blockern oder Thiaziddiuretika eingeleitet werden, sofern für diese Substanzgruppen keine besonderen Indikationen vorliegen, wie Herzinsuffizienz oder Koronare Herzkrankheit. Beta-Blocker und Thiaziddiuretika verstärken eine bestehende Insulinresistenz und machen dadurch evtl. höhere Dosen von Antidiabetika erforderlich (104). Die derzeit vorliegenden Daten zeigen, dass bei Nachweis einer Mikroalbuminurie oder diabetischen Nephropathie die antihypertensive Behandlung mit ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten begonnen werden sollte. Neuere Daten weisen darauf hin, dass bei Typ-2 Diabetes mellitus das Neuauftreten einer Mikroalbuminurie durch ACE-Inhibition verhindert werden kann (172). ACE-Hemmer können daher auch zur Primärprävention einer Nephropathie empfohlen werden. Lipidsenkende Substanzen sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden aufgrund der Ergebnisse der CARDS Studie, die nachgewiesen hat, dass Diabetiker von einer strengen Kontrolle ihrer Lipidwerte profitieren (173).

6.3 Zerebrovaskuläre Erkrankung (s. 9. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

6.3.1 Schlaganfall und Transitorisch-Ischämische Attacke

Patienten mit einem Schlaganfall oder einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte profitieren von der antihypertensiven Therapie. Die Evidenz basiert auf zwei doppelblinden, Placebo kontrollierten und randomisierten Studien. Einerseits handelt es sich um die Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS), in der das Diuretikum Indapamid eingesetzt wurde [174] und andererseits um die Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), in welcher der ACE-Hemmer Perindopril in häufiger Kombination mit Indapamid (42) untersucht wurde. Das Wiederauftreten eines Schlaganfalls nach aktiver Behandlung war in beiden Studien um etwa 30% reduziert. Dieser Vorteil wurde in beiden Studien sowohl bei vor Studienbeginn hypertensiven als auch normotensiven Patienten beobachtet. Aufgrund dieser Daten ist die Blutdrucksenkung bei der Behandlung von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung eine effektive Maßnahme in der Sekundärprävention, und zwar selbst dann, wenn der Ausgangsblutdruck bereits unter 140/90 mm Hg liegt (s. Kapitel 3. 2. 2).

Seit der Veröffentlichung der früheren Leitlinien (2) wurden weitere Daten publiziert, die den Stellenwert der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung untermauern. Zusätzliche Analysen von PROGRESS zeigen, dass der Nutzen sich sowohl auf eine Reduktion des ischämischen als auch des hämorrhagischen Schlaganfalls bezieht und die Größe des Effekts vom Ausmaß der Blutdrucksenkung abhängt (63). In PROGRESS wurden unter der Behandlung mit Perindopril und Indapamid der systolische Blutdruck um 12,3 mm Hg und die Schlaganfallinzidenz um 43% (36% ischämischer und 76% hämorrhagischer Schlaganfall) gesenkt, während die alleinige Behandlung mit Perindopril nur zu einer geringen Reduktion des systolischen Blutdrucks und einer nicht signifikanten

Schlaganfallprotektion (5%) führte. Obwohl die Post hoc-Analyse von PROGRESS vermuten lässt, dass der Zielwert bei diesen Patienten unter 130 mm Hg systolisch liegt (63), ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt, wie weit der Blutdruck bei Patienten nach Schlaganfall oder TIA gesenkt werden soll, um einen maximalen Vorteil zu erzielen.

Inzwischen liegen ebenfalls weitere Daten zum Einsatz von AT1-Antagonisten bei zerebrovaskulären Begleiterkrankungen vor. Eine Subgruppenanalyse der SCOPE Studie zeigte eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen und schweren kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte, falls sie nach Randomisierung mit Candesartan und nicht mit der Kontrolltherapie behandelt wurden (175). In MOSES senkte bei Hypertonikern nach Schlaganfall der AT1-Antagonist Eprosartan die Summe der Todesfälle sowie der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignisse stärker als der Calciumantagonist Nitrendipin (112, s. Kapitel 4.3.4). Die Inzidenz neuer Schlaganfälle wurde allerdings nicht statistisch signifikant reduziert. Insgesamt ist die prognostische Bedeutung der Blutdrucksenkung bei Patienten nach TIA oder Schlaganfall im Langzeitverlauf sehr gut belegt. Ob hinsichtlich der Wirksamkeit, neue Schlaganfälle zu verhindern, Unterschiede zwischen den verschiedenen antihypertensiven Substanzklassen bestehen, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Mit welchen Maßnahmen und wie stark der erhöhte Blutdruck beim akuten Schlaganfall gesenkt werden soll, ist immer noch nicht gut belegt. Einzelfallberichte und pathophysiologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine zu schnelle Senkung des erhöhten Blutdrucks – aufgrund einer Einschränkung der zerebralen Autoregulation beim akuten Schlaganfall insbesondere im Bereich der infarzierten oder hämorrhagischen Zone - zu einer Minderperfusion der Penumbra und damit zu einer Ausweitung der Schädigungszone führen kann. Dennoch wurde in einer kürzlich publizierten Studie bei 339 Hypertonikern gezeigt, dass der frühe Therapiebeginn mit dem AT1-Antagonisten Candesartan am ersten Tag nach einem Schlaganfall in der

Lage war, die Letalität und die Zahl kardiovaskulärer Komplikationen deutlich zu senken (176). Die Interpretation dieses Ergebnisses ist aufgrund des Studiendesigns schwierig, weil die Kontrollgruppe ebenfalls mit Candesartan, allerdings erst einige Tage nach dem akuten Ereignis, behandelt wurde. Die frühzeitige Behandlung mit dem AT1-Antagonisten Candesartan könnte entweder blutdruckunabhängige protektive Mechanismen induziert haben oder aufgrund einer schnelleren initialen Blutdruckkontrolle von Vorteil gewesen sein. Weitere randomisierte Studien sind nötig, um die offenen Fragen zur Blutdruckbehandlung beim akuten Schlaganfall zu beantworten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint es angeraten, den Blutdruck während der ersten Stunden nach einem Schlaganfall nur sehr vorsichtig zu senken. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die während des akuten Ereignisses häufig beobachteten erhöhten Blutdruckwerte oft spontan während der ersten Tage nach einem Schlaganfall wieder abfallen (175). Andererseits können in dieser Situation sehr starke Blutdruckanstiege bei besonders gefährdeten Patienten zu Lungenödem, Aortendissektion oder einem akuten Myokardinfarkt führen und eine sofortige Blutdrucksenkung erfordern. Auf jeden Fall muss diese langsam und unter intensiver klinischer Beobachtung erfolgen.

6.3.2. Kognitive Dysfunktion und Demenz

Mehrere Beobachtungsstudien zeigen, dass ein erhöhter Blutdruck mit einer Einschränkung kognitiver Funktionen assoziiert ist und dass bei Hypertonikern oder Individuen mit einer Hypertonie in der Vorgeschichte Demenzsyndrome häufiger vorkommen als bei Menschen mit normalem Blutdruck (177-179). Lakunäre Infarkte und Läsionen in der weißen Substanz sind bekannte Folgeerscheinungen der hypertoniebedingten Mikroangiopathie im ZNS. Diese Veränderungen werden mit der Verschlechterung kognitiver Funktionen bei hypertensiven Patienten in Zusammenhang gebracht (180). Während der Zusammenhang zwischen Blutdrucksenkung und Schlaganfallrisikoreduktion als eindeutig belegt gilt, ist der Einfluss einer Blutdrucksenkung auf die Entwicklung von Läsionen der weißen Substanz, von kognitiven

Funktionsstörungen und auf die Progression der Demenz weniger gut dokumentiert. Insgesamt zeichnet sich ab, dass eine Blutdrucksenkung zu einer geringgradigen Verbesserung kognitiver Funktionen und der Gedächtnisfunktion, aber nicht der Lernfähigkeit führt (181).

9. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Zerebrovaskuläre Erkrankung

- Bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer TIA in der Vorgeschichte führt die antihypertensive Therapie zu einer deutlichen Abnahme von erneuten Schlaganfällen und reduziert zusätzlich das bei diesen Patienten erhöhte Risiko für kardiale Ereignisse.
- Die antihypertensive Therapie verbessert sowohl bei hypertensiven Patienten als auch bei Patienten mit hoch normalem Blutdruck die Prognose. Ein Zielblutdruck von $< 130/80$ mm Hg sollte angestrebt werden.
- Die Evidenz aus Interventionsstudien weist darauf hin, dass der Nutzen der antihypertensiven Behandlung in erster Linie auf der Blutdrucksenkung per se beruht. Vor diesem Hintergrund können prinzipiell alle Antihypertensiva und sinnvollen Kombinationen eingesetzt werden. Die Studienergebnisse wurden häufig mit ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten in Kombination mit einem Diuretikum erzielt. Bevor diesen Substanzklassen spezifische protektive zerebrovaskuläre Eigenschaften zugeschrieben werden können, bedarf es allerdings noch weiterer unterstützender Daten.
- Derzeit liegen noch keine Daten vor, die den Nutzen der Blutdrucksenkung beim akuten Schlaganfall belegen. Bevor weitere Studienergebnisse vorliegen, sollte die antihypertensive Therapie nach einem akuten Schlaganfall erst eingeleitet werden, nachdem sich die klinische Situation stabilisiert hat. Dies ist in der Regel erst einige Tage nach dem akuten Ereignis der Fall.
- Beobachtungsstudien zeigten eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Abnahme kognitiver Funktionen sowie der Inzidenz der Demenz. Es gibt einige Hinweise dafür, dass diese Entwicklungen durch eine antihypertensive Therapie verzögert werden können.

6.4 Koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

(s. 10. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

Eine bestehende arterielle Hypertonie oder anamnestische Hinweise für eine arterielle Hypertonie kommen bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit gehäuft vor (182). Bei Hypertonie ist das Risiko von Myokardinfarkten oder anderen kardiovaskulären Komplikationen deutlich erhöht (183, 184). Studien mit Beta-Blockern, ACE-Hemmstoffen und AT1-Antagonisten wurden mit dem Ziel einer direkten und potentiell blutdruckunabhängigen Risikoreduktion bei Patienten nach Myokardinfarkt durchgeführt (185-189). Obwohl in diesen Studien die Blutdruckmessungen nicht immer detailliert aufgeführt sind, so zeigte sich doch eine Koinkidenz zwischen der Abnahme des Blutdruckes und der Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse. Aus diesem Grund sind Beta-Blocker, ACE-Hemmstoffe und AT1-Antagonisten zur Risikoreduktion wirksam, obwohl der Beitrag der Blutdrucksenkung zur Risikoreduktion nicht eindeutig abgeschätzt werden kann (185). In der retrospektiven Analyse von INVEST (52) wurde anschaulich gezeigt, dass die Abnahme des Blutdruckes eng mit einer Abnahme kardiovaskulärer Komplikationen assoziiert ist. Analysen aus zahlreichen Studien zeigten, dass weniger die Wahl der Substanz als vielmehr die Ausprägung der Blutdrucksenkung das kardiovaskuläre Risiko durch Koronareignisse reduziert. Hinweise auf eine eingeschränkte Sicherheit kurzwirksamer Calciumantagonisten bei Koronarer Herzerkrankung wurden bei Einsatz langwirksamer Präparate nicht bestätigt (s. Kapitel 4. 3).

Erhöhte Blutdruckwerte finden sich bei medikamentös behandelter Herzinsuffizienz selten, da die verwendeten Substanzen den Blutdruck senken. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist ein relativ hoher Blutdruck sogar Zeichen einer eher guten Prognose (190). Zahlreiche randomisierte, Placebo kontrollierte Studien haben gezeigt, dass Substanzen wie Beta-Blocker, ACE-Hemmstoffe, AT1-Antagonisten und Aldostero-

nantagonisten die Sterblichkeit und Morbidität der Herzinsuffizienz verbessern (s. Kapitel 4). Diuretika steuern Überwässerungssymptomen entgegen. Eine gewichts- und volumenkontrollierte und den Überwässerungssymptomen angepasste Diuretikatherapie ist wesentlich für die Reduktion von Dekompensationsereignissen und somit Hospitalisierungen. Sollte unter einer Kombinationstherapie mit den genannten Substanzen immer noch eine nicht kontrollierbare, arterielle Hypertonie vorliegen, gibt es keine Sicherheitsbedenken für die Calciumantagonisten Amlodipin und Felodipin, die in der PRAISE II – Studie (191) und in der V-HeFT III – Studie (192) Sterblichkeit und Hospitalisierungsrate nicht verschlechterten. Die genannten Erkenntnisse wurden an Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz gewonnen. Bei Patienten mit einer diastolischen Herzinsuffizienz, die häufig älter sind und in der Anamnese eine arterielle Hypertonie aufweisen, ist eine sorgfältige Blutdruckeinstellung wichtig. Es gibt zur Zeit keine Hinweise für eine Differentialtherapie. In der VALLIDD – Studie (193) zeigte sich eine Verbesserung der diastolischen Eigenschaften des Myokards vorwiegend durch eine Blutdrucksenkung.

Gültigkeit abgelaufen, LL wird nicht überprüft

10. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Antihypertensive Therapie bei Koronarer Herzkrankheit und bei Herzinsuffizienz

- Nach Herzinfarkt verhindert die frühzeitige Verabreichung von Beta-Blockern, ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten Rezidive und Todesfälle. Diese günstigen Effekte beruhen möglicherweise auf den spezifischen Eigenschaften der genannten Medikamente. Sie könnten jedoch auch im wesentlichen Folge der Blutdrucksenkung sein.
- Eine antihypertensive Therapie verbessert die Prognose von Hypertonikern mit Koronarer Herzkrankheit. Dieser günstige Effekt kann mit unterschiedlichen Antihypertensiva und Kombinationen (einschließlich Calciumantagonisten) erzielt werden und hängt vom Ausmaß der Blutdrucksenkung ab.
- Erhöhte Blutdruckwerte sind selten bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz. Dennoch bestand bei diesen Patienten oft eine Hypertonie in der Vorgeschichte. Die Behandlung erfolgt mit Thiazid- oder Schleifendiuretika sowie evtl. zusätzlich Beta-Blockern, ACE-Inhibitoren, AT1-Antagonisten und Aldosteronantagonisten. Calciumantagonisten sollten vermieden werden, es sei denn, dass sie zur Blutdrucksenkung oder zur Behandlung von Angina pectoris benötigt werden.
- Eine diastolische Herzinsuffizienz kommt häufig vor bei Patienten mit anamnestischer Hypertonie und ist prognostisch ungünstig. Es gibt zur Zeit keine Studienergebnisse, die für den bevorzugten Einsatz spezifischer Antihypertensiva in dieser Situation sprechen.

6.5 Vorhofflimmern

Arterielle Hypertonie ist der bedeutendste Risikofaktor für das Neuauftreten von Vorhofflimmern (194). Die kardiovaskuläre Sterblichkeit und Morbidität ist bei Vorhofflimmern um den Faktor 2 – 5 erhöht, was auch durch eine deutliche Erhöhung des thrombembolischen Risikos mit bedingt ist (195). Die Erhöhung der linksventrikulären Masse durch Myokardhypertrophie mit der begleitenden Vergrößerung des linken Vorhofes durch eine mutmaßliche Erhöhung der Füllungsdrücke und Zunahme der Ventrikelsteifigkeit sind wichtige Prädiktoren für das Neuauftreten eines Vorhofflimmerns (196). Eine strikte Blutdruckkontrolle bei diesen Risikopatienten ist nicht nur erforderlich, um das Neuauftreten des Vorhofflimmerns zu verhindern, sondern auch um die Blutungskomplikationen bei bestehender oraler Antikoagulation zu vermindern (197). Neuere Untersuchungen zeigen, dass gerade bei Myokardhypertrophie und vormals eingeschränkter Pumpfunktion das Neuauftreten eines Vorhofflimmerns durch die Gabe von AT1-Antagonisten vermindert werden kann (198, 199). Darüber hinaus kann das Wiederauftreten von Vorhofflimmern allein und in Gegenwart von Amiodaron durch die Gabe eines AT1-Antagonisten verzögert werden (200, 201). In einer Metaanalyse zeigte sich, dass sowohl ACE-Hemmer als auch AT1-Antagonisten in der Lage sind, die Episoden von Vorhofflimmern bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, aber auch die Dekompensationen einer Herzinsuffizienz zu reduzieren. Der Effekt ist umso größer, je stärker die myokardiale Beeinträchtigung ist (202). Dementsprechend sind Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems offensichtlich bei der Gefahr des Auftretens von Vorhofflimmern zu bevorzugen.

Bei der Frequenzkontrolle nehmen Beta-Blocker eine herausragende Stellung ein, da sie insbesondere unter Belastung die Frequenz optimal senken. Bei nicht ausreichender Frequenzkontrolle unter adäquat dosierter Beta-Blockade oder bei Unverträglichkeit von Beta-Blockern können die Calciumantagonisten Verapamil oder Diltiazem eingesetzt werden. Außerdem ist bei unzureichender Frequenzkontrolle die Kombination eines Beta-Blockers mit Herzglykosiden oder Amiodaron möglich.

6.6 Schwangerschaft und Stillzeit

(s. 11. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

In der Schwangerschaft beeinflussen hochdruckbedingte Folgeerkrankungen nach wie vor maßgeblich die Prognose von Mutter und Kind. Im Vergleich zum Ausgangsblutdruck vor der Schwangerschaft kommt es im zweiten Trimenon normalerweise zu einem Abfall des Blutdruckes. Diesem physiologischen Abfall folgt im letzten Trimenon der Schwangerschaft ein Anstieg des Blutdrucks, der entweder zu einer Angleichung an das Ausgangsniveau oder zu einem Überschreiten dieser Blutdruckwerte führt. Es gibt keine einheitliche Definition der Schwangerschaftshypertonie (203, 204). Während früher ein Blutdruckanstieg während des zweiten Trimenons im Vergleich zum ersten Trimenon bzw. zu Blutdruckwerten vor der Schwangerschaft berücksichtigt wurde, wird derzeit eine Definition basierend auf absoluten Blutdruckwerten von ≥ 140 mm Hg systolisch und/oder ≥ 90 mm Hg diastolisch bevorzugt. Erhöhte Blutdruckwerte müssen durch zwei Messungen an unterschiedlichen Tagen bestätigt werden. Für die Messung des diastolischen Blutdruckes soll die Phase V nach Korotkoff registriert werden, nur bei deren Fehlen („Nullphänomen“) die Phase IV (205).

Eine Blutdruckerhöhung in der Schwangerschaft kann unterschiedlichen Ursachen zugeordnet werden (206). Die **schwangerschaftsunabhängige arterielle Hypertonie** tritt in 1-5% der Schwangerschaften auf und kann die Folge einer vorbestehenden primären oder sekundären Hypertonie sein. Die Diagnose wird gestellt wenn der Blutdruck die üblichen Grenzwerte von ≥ 140 mm Hg systolisch und/oder ≥ 90 mm Hg diastolisch erreicht und die Blutdruckerhöhung vor der Schwangerschaft oder vor der 20. Schwangerschaftswoche nachgewiesen wird. Bei der **schwangerschaftsbedingten Hypertonie** entwickelt sich die Hypertonie nach der 20. Schwangerschaftswoche, und der erhöhte Blutdruck bildet sich normalerweise innerhalb von 6 Wochen post partum zurück. Im Gegensatz dazu bleibt der Blutdruck bei der **schwangerschaftsunabhängigen arteriellen Hypertonie** auch 6 Wochen nach der Entbindung

noch erhöht. Man unterscheidet zwischen einer **schwangerschaftsbedingten Hypertonie ohne Proteinurie (Gestationshypertonie)** und einer **schwangerschaftsbedingten Hypertonie mit Proteinurie (Präeklampsie, synonym Gestose)**. Als eine signifikante (pathologische) Proteinurie gilt in der Schwangerschaft eine Eiweißausscheidung von ≥ 300 mg/ 24 h. Falls sich eine **Proteinurie bei schwangerschaftsunabhängiger Hypertonie erstmalig nach der 20. Schwangerschaftswoche manifestiert handelt es sich um eine Pfropfpräeklampsie bzw. Pfropfgestose** (205). In einigen Fällen kann eine Einschätzung der Hypertonie erst im weiteren Verlauf oder nach der Schwangerschaft erfolgen, so dass die Hypertonie lediglich als **vor der Geburt nicht klassifizierbare Hypertonie** bezeichnet werden kann. Diese Zuordnung wird zunächst empfohlen, falls ein erhöhter Blutdruck erstmalig nach der 20. Schwangerschaftswoche mit oder ohne systemische Manifestationen nachgewiesen wird. Zur endgültigen Klassifizierung ist eine Nachuntersuchung 6 Wochen nach der Entbindung notwendig. Falls sich die Hypertonie zurückgebildet hat, kann der Fall nachträglich der schwangerschaftsbedingten Hypertonie mit oder ohne Proteinurie zugeordnet werden. Falls die Blutdruckerhöhung anhält, kann von einer schwangerschaftsunabhängigen Hypertonie ausgegangen werden.

Ödeme findet man in bis zu 60% aller normalen Schwangerschaften, so dass deren Nachweis nicht mehr zur Diagnose der Präeklampsie herangezogen wird. Die Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft, insbesondere die schwangerschaftsbedingte Hypertonie mit oder ohne Proteinurie, können zu Veränderungen des Blutbilds, der Nieren- und Leberfunktion führen, welche die mütterliche und kindliche Prognose beeinträchtigen. Zur Überwachung von Patientinnen mit Bluthochdruck in der Schwangerschaft werden die in Tab. 4 zusammengefassten Basisuntersuchungen empfohlen.

Tabelle 4 : Laborbasisuntersuchungen bei Schwangerschaftshypertonie

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

Die Mehrzahl der Frauen mit vorbestehender Hypertonie hat während der Schwangerschaft eine leichte bis mittelschwere Hypertonie (140-179/90-109 mm Hg). Das kurzfristige Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen während der Schwangerschaft ist bei diesen Patientinnen gering. Bei Frauen mit essentieller Hypertonie und normaler Nierenfunktion ist die Prognose für Mutter und Kind gut, so dass eine nicht-medikamentöse Therapie zu erwägen ist. Dies erscheint insbesondere vor dem Hintergrund gerechtfertigt, dass ein Vorteil der pharmakologischen Behandlung für die Prognose der Neugeborenen nicht belegt ist (207, 208). In Abhängigkeit von Blutdruck, Schwangerschaftswoche und dem Vorhandensein von zusätzlichen maternalen und fetalen Risikofaktoren kommen verschiedene Maßnahmen wie strenge Überwachung, Einschränkung der Aktivitäten, zeitweise Bettruhe zur Anwendung. Eine normale Kost ohne Kochsalzrestriktion wird empfohlen. Präventive Maßnahmen wie eine Supplementation mit Calcium (2g/d) (209) oder Fischöl (210) und die niedrig dosierte Gabe von Acetylsalicylsäure (211), haben keine reproduzierbaren Vorteile, insbesondere nicht für den Fetus, erzielt. Ursprünglich war man davon ausgegangen, dass mit diesen Maßnahmen die Inzidenz der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, insbesondere der Präeklampsie, zu redu-

zieren sei. Falls bei Frauen in einer vorherigen Schwangerschaft eine Präeklampsie vor der 28. Schwangerschaftswoche auftrat, wird jedoch Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung ab einer frühen Schwangerschaftswoche angewandt.

Obwohl eine Gewichtsreduktion zu einer Senkung des Blutdrucks bei Nichtschwangeren beitragen kann, wird bei adipösen Frauen eine Gewichtsreduktion während der Schwangerschaft nicht empfohlen, weil bei diesen Patientinnen eine gewichtsreduzierende Diät mit einem erniedrigten Geburtsgewicht und Wachstumsstörungen der Neugeborenen einhergehen kann. Die Wertigkeit einer medikamentösen antihypertensiven Dauertherapie von Schwangeren mit chronischer Hypertonie, insbesondere bei nicht schweren Verlaufsformen, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Es besteht allerdings Einigkeit darüber, dass die medikamentöse Behandlung schwerer Hypertonieformen in der Schwangerschaft notwendig und nützlich ist (212). Obwohl es aus Sicht der Mutter mit arterieller Hypertonie nützlich erscheint, den Blutdruck zu senken, kann die Blutdrucksenkung die uteroplazentare Durchblutung und damit das fetale Wachstum beeinträchtigen (213, 214). Die Unsicherheit über den Nutzen der medikamentösen Blutdrucksenkung bei schwangeren Frauen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie resultiert aus der Tatsache, dass die Fallzahlen in den vorliegenden Interventionsstudien zu klein waren, um die erwartet geringe Abnahme von geburtshilflichen Komplikationen durch die antihypertensive Therapie nachweisen zu können.

Während die antihypertensive Behandlung zum Ziel hat, das mütterliche Risiko zu senken, dürfen die eingesetzten Substanzen den Fetus nicht gefährden (215, 216). Der Nachweis von systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten über 170 bzw. 110 mm Hg bei einer schwangeren Frau stellt einen Notfall dar und erfordert die stationäre Aufnahme der Patientin. Die medikamentöse Behandlung kann mit Methyldopa oder Nifedipin p.o. eingeleitet werden. Die intravenöse Applikation von Dihydralazin kann nicht mehr als Mittel der ersten Wahl angesehen werden, weil die intravenöse Anwendung des international in der Regel eingesetzten Hydralazins im

Vergleich zur intravenösen oder oralen Therapie mit anderen Substanzen mit einer erhöhten Häufigkeit von perinatalen Komplikationen assoziiert war (217). Schnell resorbierbares Nifedipin p.o. und Urapidil i.v. sind Alternativen für die akute Blutdrucksenkung. Die Einleitung einer medikamentösen Dauertherapie sollte ausschließlich Aufgabe der Klinik sein, da erst eine stationäre Beobachtung unter kontrollierten Bedingungen die Notwendigkeit einer medikamentösen Blutdrucksenkung ergeben kann. Diese bleibt hinsichtlich der fetalen Entwicklung weiterhin problematisch und sollte daher erst bei anhaltenden Blutdruckwerten $> 170/110$ mm Hg begonnen werden (218). Bei vorbestehendem Hochdruck oder Pfropfkonstellation (präexistente Nierenerkrankung, Diabetes mellitus) soll bereits ab Blutdruckwerten von $> 160/100$ mm Hg behandelt werden (219). Ziel der Behandlung ist die Blutdrucksenkung auf Werte zwischen $140 - 160/90 - 100$ mm Hg.

Zur Langzeittherapie kann Alpha-Methyldopa als Mittel der Wahl eingesetzt werden. Bei der weiterhin möglichen Anwendung von selektiven Beta-Blockern (Mittel der Wahl Metoprolol) ist allerdings zu beachten, dass unter Atenolol Wachstumsstörungen beschrieben worden sind (220), wahrscheinlich bedingt durch eine hoch dosierte Beta-Rezeptorenblockade mit Beeinträchtigung der in der Schwangerschaft physiologischen Hyperzirkulation. Calciumantagonisten werden international ebenfalls häufig eingesetzt (221), obwohl ihr Einsatz nicht unumstritten ist. Einerseits sind für Nifedipin und andere Dihydropyridin-Calciumantagonisten embryotoxische und teratogene Effekte (im Tierversuch beschrieben worden, so dass diese Wirkstoffe im 1. Trimenon nicht indiziert sind (222, 223). Andererseits wird Verapamil seit langem bei Schwangeren mit tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen ohne Bekanntwerden von fetalen Schädigungen eingesetzt (224). Allerdings ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Calciumantagonisten und Magnesiumsulfat zu beachten, dass es aufgrund eines Synergismus in seltenen Fällen zu einer abrupten schweren Hypotonie kommen kann (225). ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten sind in der Schwangerschaft aufgrund embryo- und fetotoxischer Effekte kontraindiziert (226). Bei Präeklampsie ist das Plasmavolumen reduziert, so dass Diuretika nicht

angewandt werden sollten. Die intravenöse Applikation von Magnesiumsulfat hat sich bei einer Präeklampsie zur Prävention und Behandlung von Krampfanfällen als effektiv erwiesen (227). Insbesondere nach der 32. Schwangerschaftswoche ist bei einer Präeklampsie und zusätzlichen Warnsymptomen für die Entwicklung einer Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms wie Sehstörungen, Gerinnungsstörungen und Gefährdung des Kindes die vorzeitige Entbindung häufig die kausale Therapie der Wahl.

Prinzipiell gelangen alle von der Stillenden eingenommenen Antihypertensiva abhängig von ihrer Plasmaproteinbindung und Lipidlöslichkeit in die Muttermilch, wobei die Konzentrationen der meisten Substanzen gering sind (228). Alpha-Methyldopa und Dihydralazin gelten als Mittel der Wahl in der Stillzeit. Ebenso ist die Anwendung von Nifedipin und Metoprolol möglich. Frauen mit einer Präeklampsie in der Anamnese haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (229, 230). In kausalem Zusammenhang damit stehen wahrscheinlich Veränderungen der Endothelfunktion sowie Kohlehydrat- und Fettstoffwechselstörungen.

11. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Hypertonie in der Schwangerschaft

- Hypertonie in der Schwangerschaft kann sowohl das Kind als auch die Mutter gefährden.
- Zur Therapie kommen bei Blutdruckwerten $< 160/100$ mm Hg in erster Linie nicht-medikamentöse Maßnahmen (insbesondere Einschränkung der körperlichen Aktivität) in Frage. Eine engmaschige Blutdrucküberwachung ist erforderlich. Bei vorbestehender Hypertonie, bei renaler Hypertonie sowie bei Diabetes mellitus sollte ab Blutdruckwerten $> 160/100$ mm Hg mit Antihypertensiva behandelt werden.
- Blutdruckwerte > 170 mm Hg systolisch oder > 110 mm Hg diastolisch stellen einen Notfall dar und erfordern die stationäre Aufnahme zur Einleitung einer medikamentösen antihypertensiven Therapie.
- Zur Notfalltherapie geeignet sind rasch resorbierbares Nifedipin per os oder Urapidil i. v. Zur Langzeittherapie während der Schwangerschaft eignen sich Alpha-Methyldopa, Beta-Blocker (insbesondere Metoprolol) und Calciumantagonisten.
- ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten sind während der Schwangerschaft kontraindiziert.

6.7 Eingeschränkte Nierenfunktion (s. 12. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen)

Zahlreiche randomisierte Studien haben die Effekte einer antihypertensiven Therapie auf verschiedene renale Endpunkte wie Mikroalbuminurie oder Proteinurie, glomeruläre Filtrationsrate und terminale Niereninsuffizienz untersucht bei unterschiedlichen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, diabetischer Nephropathie, nicht-diabetischen Nierenerkrankungen oder bei essentieller Hypertonie. Wegen der unterschiedlichen Erkrankungen und Endpunkte, des unterschiedlichen Umfangs und der statistischen Power der Studien ist diese Thematik für Metaanalysen nicht besonders gut geeignet, wie auch die Debatten über eine kürzliche Metaanalyse (231) zeigen.

Eine wesentliche Frage ist, ob bei Nierenerkrankungen die Nierenfunktion durch niedrigere Zielblutdruckwerte als bei unkomplizierter Hypertonie, d. h. $< 130/80$ statt $< 140/90$ mm Hg besser erhalten wird. Zwar wird dies in allen aktuellen Leitlinien empfohlen, aber die Evidenz aus randomisierten Studien an Nierenpatienten mit intensiver vs. weniger intensiver Blutdrucksenkung ist gering (s. Kapitel 3. 2. 2).

Die nephroprotektiven Eigenschaften von Antihypertensiva, speziell von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten, sind in zahlreichen randomisierten Studien untersucht worden. Mehrere kontrollierte Studien zeigten, dass AT1-Antagonisten, ACE-Hemmer und niedrigdosierte ACE-Hemmer-Diuretika-Kombinationen eine terminale Niereninsuffizienz oder signifikante Kreatininanstiege verzögern und Proteinurie oder Mikroalbuminurie verhindern oder vermindern, und zwar sowohl bei diabetischer wie nicht-diabetischer Nephropathie (57, 168, 172, 232-234). Ein antiproteinurischer Effekt wurde auch für Spironolakton nachgewiesen (235). Meist waren die günstigen Effekte der aktiven Substanz auf die Nierenfunktion mit einer etwas größeren Blutdrucksenkung verbunden, die zumindest teilweise für die Nephroprotektion verant-

wortlich sein könnte. In der Syst-Eur-Studie war der Erhalt der Nierenfunktion auch unter einem Calciumantagonisten (Nitrendipin) besser als unter Placebo (236).

Vergleiche verschiedener Therapieformen ergaben ein weniger klares Bild. In zwei Studien, der einen an Patienten mit proteinurischer diabetischer Nephropathie (232), der anderen bei nicht-diabetischer Nephropathie (237), zeigte sich ein AT1-Antagonist oder ACE-Hemmer einem Calciumantagonisten überlegen in der Verzögerung einer terminalen Niereninsuffizienz oder signifikanter Kreatininanstiege. Eine Post Hoc-Analyse der ALLHAT-Studie an Hypertonikern mit initial verminderter Nierenfunktion (bei unbekannter Proteinurie) zeigte allerdings eine gleiche Inzidenz dieser Endpunkte unter einem Diuretikum, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer (238). Studien zur glomerulären Filtrationsrate zeigten ebenfalls inkonsistente Ergebnisse: nur eine Studie zeigte eine signifikant geringere Abnahme der glomerulären Filtrationsrate unter einem ACE-Hemmer als unter einem Beta-Blocker oder Calciumantagonisten (237, 239). Andere Studien hingegen zeigten keine unterschiedlichen Effekte von ACE-Hemmern gegenüber einem Calciumantagonisten (47), einem Beta-Blocker (240), einem AT1-Antagonisten (241) oder einem Calciumantagonisten und einem Diuretikum (238). Gleiche Effekte eines Calciumantagonisten und eines Diuretikums fanden sich auch in einer anderen Studie (92).

Klarere Befunde ergab der Vergleich verschiedener antihypertensiver Therapieformen hinsichtlich Proteinurie oder Mikroalbuminurie. AT1-Antagonisten zeigten eine effektivere Verminderung der Proteinurie als ein Beta-Blocker (242), ein Calciumantagonist (243) oder ein Thiaziddiuretikum (244). Ein Aldosteronantagonist war günstiger als ein Calciumantagonist (245) und ein ACE-Hemmer günstiger als ein Calciumantagonist (172). Im Gegensatz dazu zeigten sich ACE-Hemmer gleich effektiv wie Calcium-Antagonisten in zwei Studien (47, 246) und gleich effektiv wie ein Diuretikum in einer weiteren Studie (247).

Mehrere kürzlich durchgeführte Studien haben die Effekte einer Kombination von AT1-Antagonisten und ACE-Hemmern mit einer Monotherapie verglichen. Die COOPERATE-Studie zeigte eine verminderte Progression nicht-diabetischer Nephropathien unter der Kombination vs. den einzelnen Komponenten ohne einen signifikanten Blutdruckunterschied zwischen den Patientengruppen (248). Andere Studien zeigten einen größeren antiproteinurischen Effekt der Kombination, allerdings bei größerer Blutdrucksenkung (249, 250). In der Tat war der antiproteinurische Effekt gleich, wenn der ACE-Hemmer bis zu einer gleichen Blutdrucksenkung wie durch die Kombination titriert wurde (251). Eine Metaanalyse der verfügbaren Studien ergab einen stärkeren antiproteinurischen Effekt der Kombination bei stärkerer Blutdrucksenkung (252). Andererseits ergaben zwei kleinere Studien einen signifikant stärkeren antiproteinurischen Effekt sehr hoher Dosen von AT1-Antagonisten als bei Standarddosierungen ohne eine Zunahme des antihypertensiven Effekts (253, 254). Diese Untersuchungen bedürfen noch der Bestätigung durch größere Studien.

Nachdem die glomeruläre Filtrationsrate häufiger durch geeignete Nahrungsformeln abgeschätzt wurde, stellte sich bei einem erheblichen Anteil von Hypertonikern eine eingeschränkte Nierenfunktion heraus, die wiederum als kardiovaskulärer Risikofaktor bedeutsam ist (255).

Es gibt somit ausreichende Belege dafür, bei Hypertonikern mit eingeschränkter Nierenfunktion den Blutdruck auf $< 130/80$ mm Hg zu senken, bei Vorliegen einer Proteinurie von $> 1\text{g/d}$ auf $< 125/75$ mm Hg. In mehreren Studien erwies sich die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems als vorteilhaft, um eine Nierenfunktionsverschlechterung zu verlangsamen und Proteinurie sowie Mikroalbuminurie zu vermindern. Zwar haben dies nicht alle Studien bestätigt, aber zur Erreichung eines niedrigen Zielblutdrucks ist ohnedies in der Regel eine Kombinationstherapie erforderlich, die dann sinnvollerweise einen ACE-Hemmer oder einen AT1-Blocker enthalten sollte. Im seltenen Fall einer Monotherapie sollte ein ACE-Hemmer oder ein AT1-Blocker eingesetzt werden.

12. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen: Antihypertensive Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- Niereninsuffizienz ist assoziiert mit einem sehr hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen.
- Um das Fortschreiten der Niereninsuffizienz zu verhindern, sind zwei Maßnahmen wesentlich: Blutdruckkontrolle und Reduzierung einer bestehenden Proteinurie möglichst auf Normalwerte.
- Zielblutdruck sind Werte $< 130/80$ mm Hg, bei Proteinurie > 1 g/Tag Werte $< 125/75$ mm Hg. Meist benötigt man hierfür die Kombination von zwei oder mehr Antihypertensiva. Bei Überwässerung sind meist Schleifenuretika erforderlich.
- ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten sind anderen Antihypertensiva bei der Beeinflussung der Albuminurie bzw. der Proteinurie überlegen.
- ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten sind auch die Mittel der ersten Wahl, um das Fortschreiten der Niereninsuffizienz bei diabetischer Nephropathie zu verhindern.
- Nicht eindeutig geklärt ist, ob ACE-Inhibitoren und AT1-Antagonisten auch einen besonderen nephroprotektiven Effekt besitzen bei Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie. Auch bei diesen Patienten sollten ACE-Hemmstoffe und AT1-Blocker Bestandteile der meist erforderlichen Kombinationstherapie sein.

6.8 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist durch variable Kombinationen von Übergewicht bzw. Adipositas, durch Veränderungen im Glucose- und im Lipidstoffwechsel sowie durch Blutdruckerhöhung charakterisiert. Die Charakteristika eines metabolischen Syndroms sind:

1. eine hohe Prävalenz in der mittleren und älteren Population;
2. eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Letalität (256)
3. ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (257)
4. eine häufige Assoziation mit subklinischer Organschädigung wie Mikroalbuminurie und reduzierter glomerulärer Filtrationsrate (258), mit vermehrter Gefäßsteifigkeit (259), mit linksventrikulärer Hypertrophie, diastolischer Dysfunktion, Vorhofvergrößerung (260)

Einige Schädigungsmuster sind auch unabhängig von einer Blutdruckerhöhung als Komponente des metabolischen Syndroms nachweisbar. Das Vorhandensein einer linksventrikulären Hypertrophie bedeutet ein höheres kardiovaskuläres Risiko.

Leitlinien (261, 262) empfehlen eine Reduktion des Körpergewichts durch niedrigkalorische Diät und körperliche Aktivität als erste und hauptsächliche Behandlungsstrategie bei Personen mit metabolischem Syndrom. Ein realistisches Ziel ist die Reduktion des Körpergewichtes um 7 – 10 % über einen Zeitraum von 6 – 12 Monaten durch eine relativ geringe Abnahme der Kalorienaufnahme (pro Tag 500 – 1000 Kalorien weniger). Diese Maßnahme ist in der Regel wesentlich effektiver als extreme diätetische Interventionen. Ein erhöhter Konsum von Obst und Gemüse ist empfehlenswert. Eine langfristige Aufrechterhaltung einer Gewichtsreduktion kann am besten erreicht werden, wenn ein regelmäßiges, körperliches Trainingsprogramm zusätzlich etabliert wird (z. B. täglich 30 min mittelgradige körperliche Belastung). In verschiedenen Diabetespräventionsprogrammen (263, 264) konnte durch Verhaltensänderungen eine Progression zum Typ-2 Diabetes mellitus um fast 60 % redu-

ziert werden. Dieser Effekt war größer als durch die Behandlung mit Metformin. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms konnte im Verlauf von 3 Jahren von 51 auf 43 % in der Gruppe mit Änderung des Lebensstils gesenkt werden. In der Kontrollgruppe hingegen wurde ein Anstieg der Prävalenz von 55 auf 61 % beobachtet (265). Daraus lässt sich ableiten, dass Modifikationen des Lebensstils die Prävalenz des metabolischen Syndroms verringern können.

Bei Patienten mit metabolischem Syndrom ist die Therapie mit Antihypertensiva, Antidiabetika oder lipidsenkenden Substanzen erforderlich, wenn Hypertonie, Diabetes oder Hyperlipidämie bestehen. Da das kardiovaskuläre Risiko bei Hypertonikern mit metabolischem Syndrom hoch ist, wird eine sorgfältige Blutdruckkontrolle empfohlen. Allerdings ist bisher nicht untersucht worden, was die optimalen Zielblutdruckwerte für diese Patientengruppe sind. Beta-Blocker sollten möglichst bei diesen Patienten vermieden werden, außer bei spezifischen Indikationen (s. Kapitel 4.3.5 und 4.5). Die Begründung liegt in der Begünstigung des Neuauftretens eines Diabetes mellitus sowie in nachteiligen Effekten auf Körpergewicht, Insulinempfindlichkeit und Fettstoffwechsel. Allerdings sind diese Effekte offensichtlich weniger ausgeprägt oder sogar nicht nachweisbar bei neueren vasodilatierenden Beta-Blockern wie Carvedilol und Nebivolol (266). Diabetogene und andere ungünstige metabolische Effekte sind auch bei Thiaziddiuretika, speziell in hohen Dosierungen, nachweisbar. Daher werden sie als initiale Therapie bei Personen mit metabolischem Syndrom ebenfalls nicht empfohlen (s. Kapitel 4.5). Empfehlenswerte Substanzklassen sind AT1-Antagonisten oder ACE-Inhibitoren, die seltener als andere Antihypertensiva zum Neuauftreten eines Diabetes mellitus führen und darüber hinaus günstige Effekte auf eine eventuelle Endorganschädigung aufweisen. Falls der Blutdruck nicht durch die Monotherapie mit einer dieser Substanzen kontrolliert werden kann, ist die zusätzliche Gabe von Calciumantagonisten möglich. Bei der Kombination eines Blockers des Renin-Angiotensin-Systems und eines Calciumantagonisten kommt es seltener zum Neuauftreten eines Diabetes mellitus als während der Behandlung mit der Kombination von Beta-Blocker und Diuretikum (103).

Da Interventionsstudien fehlen, können keine verbindlichen Empfehlungen gegeben werden, ob neben Beeinflussung des Lebensstils auch Antihypertensiva bei nicht hypertensiven und nicht diabetischen Patienten mit metabolischem Syndrom eingesetzt werden sollen, obwohl das kombinierte Auftreten verschiedener Risikofaktoren und der häufige Nachweis von Endorganschäden das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patienten eindeutig erhöhen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten intensive Maßnahmen zur Änderung des Lebensstils den bevorzugten Behandlungsansatz darstellen. Es ist auch unklar, ob in Abwesenheit eines manifesten Typ-2 Diabetes mellitus Personen mit metabolischem Syndrom vom Einsatz von Antidiabetika profitieren.

Langfristige Abnahme von Körpergewicht und Taillenumfang sowie günstige Veränderungen anderer metabolischer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Plasmaglukose, HDL-Cholesterin, Serumtriglyceride und Insulinresistenz, sind kürzlich beim Einsatz des Endocannabinoid C 1 Rezeptor-Blockers Rimonabant in Placebo kontrollierten Studien nachgewiesen worden. Es bestehen Hinweise, dass Rimonabant zusätzliche blutdrucksenkende Effekte haben kann.

Zusammenfassend sollte bei Hypertonikern mit metabolischem Syndrom die Diagnostik besonders umfassend sein. Wegen der höheren Prävalenz multipler Endorganschädigungen sollten intensive Maßnahmen zur Änderung des Lebensstils eingeleitet und eine antihypertensive, medikamentöse Therapie begonnen werden, wenn der Blutdruck $> 140/90$ mm Hg ist. Dabei sollten vorzugsweise Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems und bedarfsweise ein Calciumantagonist eingesetzt werden. Die Gabe eines Hemmers des Renin-Angiotensin-Systems bei Blutdruckwerten, die noch im hoch normalen Bereich liegen, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht generell empfohlen werden. Antidiabetika sollten bei Patienten mit metabolem Syndrom und manifestem Typ-2 Diabetes mellitus eingesetzt werden. Bei der gegenwärtigen Datenlage kann der Einsatz von Antidiabetika oder Insulinsensitizern bei Personen mit lediglich eingeschränkter Glucosetoleranz nicht empfohlen werden.

6.9 Therapieresistente Hypertonie

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

Es gibt verschiedene Gründe für eine Therapieresistenz (Tab. 5). In Frage kommen auch Fälle von nur scheinbar resistenter Hypertonie, wie sie bei Weißkittelhypertonie oder der Benutzung zu kleiner Blutdruckmanschetten bei großen Armumfängen beobachtet wird. Eine der wichtigsten Ursachen für eine therapierefraktäre Hypertonie ist geringe Therapietreue. In solchen Fällen kann es nützlich sein, falls andere Maßnahmen versagt haben, jegliche antihypertensive Therapie unter enger medizinischer Betreuung abzusetzen. Der Beginn mit einem neuen und einfachen antihypertensiven Therapieregime kann helfen, den Teufelskreis zu durchbrechen.

Tab. 5: Ursachen für eine therapieresistente Hypertonie

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

6.10 Hypertensive Notfälle

Hypertensive Notfälle liegen vor, wenn bei schweren Formen von Bluthochdruck gleichzeitig akute Zielorganschäden auftreten. Die wichtigsten hypertensiven Notfälle sind in Tab. 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Hypertensive Notfälle

- Hypertensive Enzephalopathie
- Hypertoniebedingtes Linksherzversagen
- Hypertonie beim akuten Herzinfarkt
- Hypertonie mit instabiler Angina pectoris
- Hypertonie mit akuter Niereninsuffizienz
- Hypertonie und Aortendissektion
- Schwere Hypertonie verbunden mit subarachnoidaler Blutung oder cerebrovaskulärem Ereignis
- Hypertensive Krise bei Phäochromozytom
- Hypertonie bei Drogenabusus (Amphetamin, LSD, Kokain oder Ecstasy)
- Schwere Präeklampsie oder Eklampsie (s. Kapitel 6.6)

Die in Tab. 6 genannten Notfälle sind selten, können aber lebensbedrohlich sein. In diesem Fall muss die Therapie sehr rasch eingeleitet werden. Man sollte jedoch sorgfältig darauf achten, dass extreme Blutdruckabfälle vermieden werden, damit es nicht zu Komplikationen durch eine Minderperfusion des Gehirns (Gefahr des Schlaganfalls) oder einer Schädigung von Herz und Nieren kommt. Exzessive oder sehr rasche Blutdrucksenkungen sind beim akuten Schlaganfall zu vermeiden (s. Kapitel 6.3).

6.11 Maligne Hypertonie

Der Begriff „maligne Hypertonie“ umfasst ein Syndrom aus schwerer arterieller Blutdruckerhöhung (diastolischer Blutdruck häufig, aber nicht grundsätzlich >140 mm Hg) verbunden mit vaskulären Schäden, die sich insbesondere am Augenhintergrund (Blutungen, Exsudate und/oder Papillenödem) sowie als Nierenschädigung manifestieren. Die maligne Hypertonie tritt in einer Vielzahl von Situationen auf. Die schwere arterielle Hypertonie oder eine schlecht behandelte essentielle Hypertonie sind oft der Vorläufer einer malignen Phase der Hypertonie. Allerdings haben verschiedene Studien gezeigt, dass nicht selten eine sekundäre Ursache der Hypertonie vorliegt, die bisher als Auslöser wahrscheinlich unterschätzt wurde. Patienten mit schwarzafrikanischer Abstammung sind häufiger als Kaukasier betroffen. Die Prävalenz der malignen Hypertonie hat vermutlich als Folge einer früheren effektiven antihypertensiven Therapie und einer Verminderung von prädisponierenden Faktoren abgenommen. Die maligne Hypertonie hat eine äußerst schlechte Prognose. Dies erklärt sich durch das Versagen der Autoregulation als Folge der permanenten Exposition der Gefäße gegenüber einem extrem hohen Blutdruckniveau. Pathologisch-anatomische Untersuchungen haben gezeigt, dass es zu einer myointimalen Proliferation und fibrinoider Nekrose kommt. Der Schweregrad der proliferativen Veränderungen entspricht dem Schweregrad und der Dauer des hohen Blutdruckniveaus. Die fibrinoide Nekrose ist einerseits die Folge des Vasospasmus und andererseits Folge der erzwungenen Dilatation kleiner Arteriolen. Das Austreten von Flüssigkeit in den extrazellulären Raum ist mit kleinen Blutungen und zwangsläufig Zielorganschäden assoziiert (267).

Eine gefährliche Folge der malignen Hypertonie ist die hypertensive Enzephalopathie. Sie ist mit reversiblen Veränderungen neurologischer Funktionen verbunden, die Kopfschmerzen, Sehstörungen und Verwirrheitszustände beinhalten können. Außerdem kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten, die

prognostisch ungünstig ist, da schwere Formen von Nierenversagen mit einer verkürzten Lebenserwartung trotz prompter und effektiver Behandlung des Bluthochdrucks assoziiert sind. Einige Patienten erleiden eine irreversible Nierenschädigung, die eine Nierenersatztherapie notwendig macht. Maligne Phasen der Hypertonie sind nicht selten mit dem Auftreten einer Hämolyse, einer Fragmentierung von roten Blutzellen und einer intravasalen Gerinnung verbunden.

Wenn die maligne Hypertonie nicht zügig behandelt wird, ist die Prognose extrem schlecht. 50% der Betroffenen sterben innerhalb von 12 Monaten (268). Allerdings hat die Inzidenz der malignen Hypertonie durch die effektive antihypertensive Behandlung abgenommen, und die Prognose ist besser geworden (269). Dies beruht nicht nur auf einer besseren Blutdruckkontrolle, sondern auch auf dem Einsatz anderer Therapieverfahren, wie Dialyse und Nierentransplantation. Die maligne Hypertonie ist eine Indikation für eine sofortige antihypertensive Therapie. Eine orale Medikation kann initial versucht werden, solange der Blutdruck anspricht. Das Ziel der Therapie ist die Senkung des diastolischen Blutdrucks auf Werte von 100 bis 110 mm Hg im Zeitraum von 24 Stunden.

7. Behandlung begleitender Risikofaktoren

7.1 Hyperlipidämie

Mehrere randomisierte Sekundär- und Primärpräventionsstudien liegen zu den Effekten der Statin-Therapie vor (270, 271). Obwohl epidemiologische Daten einen engen Zusammenhang zwischen Serum-Cholesterin und koronaren Ereignissen, nicht aber mit Schlaganfällen (272) zeigen, sind Statine sowohl in der koronaren wie der zerebrovaskulären Prävention wirksam, und zwar bei Normo- und Hypertonikern in ähnlichem Umfang (270, 271). In der bislang größten Statin-Studie, der Heart Protection Study (HPS) (273) verminderte Simvastatin bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen die kardialen und zerebrovaskulären Ereignisse erheblich im Vergleich zu Placebo. Diese Effekte zeigten sich in der hypertensiven Subgruppe (41 % der Patienten) unabhängig von der Art der antihypertensiven Behandlung. Ähnliche Befunde ergaben sich mit Pravastatin bei den älteren Patienten der PROSPER-Studie (274), von denen 62 % Hypertoniker waren. Auch mit Atorvastatin fand sich an Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall eine effektive Prävention (275). Daher sollten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Koronarer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Zustand nach Schlaganfall oder mindestens 10 Jahre bestehendem Diabetes mellitus bis zu einem Alter von 80 Jahren ein Statin erhalten. Bei diesen Patienten sollten die Zielwerte für Gesamt- und LDL-Cholesterin $<4,5$ mmol/l (<175 mg/dl) bzw. $<2,5$ mmol/l (<100 mg/dl) betragen, möglicherweise aber sogar bei <4 und <2 mmol/l (<155 und <80 mg/dl) liegen.

Zwei Studien, ALLHAT und ASCOT untersuchten den Nutzen der Statine speziell bei Hypertonikern. In ALLHAT verminderte 40 mg/d Pravastatin bei 10 000 Patienten (davon ca. 2/3 mit manifesten Gefäßerkrankungen) Gesamt- und LDL-Cholesterin um 17 bzw. 11 % gegenüber der üblichen Behandlung, hatte aber keinen Effekt auf Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall und Gesamtmortalität (276). In ASCOT hinge-

gen senkte 10 mg/d Atorvastatin bei über 10 000 Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren und einem Serumcholesterin $< 6,5$ mmol/l das Gesamtcholesterin gegenüber Placebo um 19,9 % (277). Der Nutzen bezüglich der gesamten kardiovaskulären Ereignisse (36 % Reduktion) und Schlaganfall (27 % Reduktion) war erheblich. Die unterschiedlichen Ergebnisse in ALLHAT und ASCOT könnten auf der unterschiedlichen Gesamt- und LDL-Cholesterinsenkung in den Behandlungsarmen beider Studien beruhen.

Aufgrund der ASCOT-Ergebnisse ist eine Statin-Therapie zu erwägen bei Hypertonikern < 80 Jahren mit einem geschätzten 10-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen von ≥ 20 % oder für kardiovaskulären Tod von ≥ 5 % (nach dem SCORE-Modell). Einigen Arbeiten zufolge beinhaltet der Nutzen der Statin-Therapie auch eine Blutdrucksenkung, wenngleich in ASCOT (277) nach Zugabe von Atorvastatin zu einer antihypertensiven Therapie keine eindeutige weitere Blutdrucksenkung auftrat.

7.2 Hemmung der Plättchenaggregation

Eine Plättchenaggregationshemmung, speziell mit niedrig dosiertem Aspirin (75-100 mg/d) vermindert das Herzinfarkt- und Schlaganfall-Risiko in verschiedenen Populationen, von asymptomatischen Personen mittleren Alters mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko bis hin zu Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen (278). Das Risiko schwerer Gefäßerkrankungen wird um ca. 25 % vermindert. Die Langzeittherapie mit niedrig dosiertem Aspirin verdoppelt andererseits das Risiko schwerer extrakranieller Blutungen. Bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen überwiegt der Nutzen durch Vermeidung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse den Schaden durch Blutungen (279, 280). Ob der Nutzen durch Aspirin auch bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko die Risiken überwiegt, ist unklar. Die Entscheidung zur Aspirin-Therapie bei Hypertonikern sollte daher vom

gesamten kardiovaskulären Risiko und/oder von Endorganschäden abhängig gemacht werden.

Daten zu Nutzen und potentiellm Schaden einer niedrigdosierten Aspirin-Therapie wurden in der HOT-Studie erhoben (46). Die Studie ergab eine 15%ige Abnahme schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, eine 36 %ige Reduktion der Herzinfarkte, aber keinen Effekt auf Schlaganfälle und kein vermehrtes Risiko zerebraler Blutungen, hingegen ein um 65 % erhöhtes Risiko schwerer Blutungen. Subgruppenanalysen der HOT-Daten (279) ergaben Gruppen von Hypertonikern, bei denen der Nutzen wahrscheinlich höher als das Risiko ist. Bei Serum-Kreatininwerten $> 115 \mu\text{mol/l}$ ($> 1,3 \text{ mg/dl}$) waren die kardiovaskulären Ereignisse und Herzinfarkte signifikant stärker vermindert (-13 und -7 Ereignisse/1000 Patientenjahre), während das Blutungsrisiko nicht signifikant erhöht war. Eine günstige Nutzen-Risiko-Beziehung für die Aspirin-Therapie fand sich auch bei höherem kardiovaskulärem Gesamtrisiko und bei höheren systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten (-3,1 bis -3,3 kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber 1,0 bis 1,4 Blutungen/1000 Patientenjahre). Bei Hypertonikern mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko wogen hingegen die Risiken den Nutzen auf. Dies bestätigen auch mehrere Metaanalysen aus Primärpräventionsstudien, auch unter Einschluss normotoner Patienten wie die Women Prevention Study, an einer großen Gruppe mit sehr niedrigem Risiko, die nur geringe Vorteile für Aspirin zeigte (281). Ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis hat niedrigdosiertes Aspirin somit nur oberhalb eines gesamten kardiovaskulären Risikos von 15-20 % in 10 Jahren. Dies ist insbesondere der Fall bei Hypertonikern mit mäßig erhöhten Serumkreatininspiegeln. Bemerkenswerterweise fand sich in der HOT-Studie keine Arzneimittelinteraktion zwischen Aspirin und den angewandten Antihypertensiva (282). Die Vorteile für Aspirin fanden sich bei Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck (nahezu alle Patienten hatten einen Blutdruck $\leq 90 \text{ mm Hg}$ diastolisch). Wahrscheinlich wurde dadurch die Zunahme intrazerebraler Blutungen vermieden, die in anderen Studien auftrat (280, 283). Sinnvollerweise sollte man daher niedrig dosier-

tes Aspirin bei Hypertonikern mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko nur bei effektiver Blutdruckeinstellung einsetzen.

7.3 Blutzuckerkontrolle (Hyperglykämie)

Diabetes mellitus, aber auch gestörte Glucosetoleranz, sind wesentliche Risikofaktoren für Herz- und Kreislauferkrankungen. Hypertonie ist häufig mit Typ-2 Diabetes mellitus assoziiert, und diabetische Hochdruckpatienten haben eine ausgeprägte Erhöhung ihres gesamten kardiovaskulären Risikos. Darüber hinaus ist Hypertonie per se mit einer Verdopplung des Risikos für die Entwicklung eines Typ-2 Diabetes mellitus assoziiert (284). Wirksame Blutzuckerkontrolle ist von großer Bedeutung bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus. In der UKPDS Studie profitierten Hochdruckpatienten mit Typ-2 Diabetes mellitus von einer intensiven Blutzuckerkontrolle in erster Linie durch Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen (285). Andere Studien haben jedoch gezeigt, dass intensivere Beeinflussung des Lebensstils oder medikamentöse Interventionen, um den gestörten Glucosestoffwechsel zu normalisieren, ebenfalls vor makrovaskulären Komplikationen schützen (286). Das gilt nach neueren Daten insbesondere für den Typ-1 Diabetes mellitus (287). Eine direkte Beziehung besteht zwischen makro- und mikrovasulären Komplikationen und dem mittleren HbA1c. Es gibt keine Hinweise darauf, dass ein Schwellenwert für HbA1c existiert, unterhalb dessen das Risiko nicht weiter reduziert werden kann. In Übereinstimmung mit Leitlinien für die Behandlung des Diabetes liegen die Behandlungsziele unter 6.0 mmol/l (108 mg/dl) für Nüchternblutzuckerkonzentrationen (Mittel mehrerer Messungen) und unterhalb 6.5 % für HbA1c (170). Wegen der bekannten Effekte von Thiaziddiuretika und Beta-Blockern auf den Glucosestoffwechsel, kann der Gebrauch dieser Antihypertensiva bei Personen mit eingeschränkter Glucosetoleranz frühere und intensivere antidiabetische Medikation erforderlich machen.

8. Nachuntersuchungen

Während der Einstellungsphase sollten die Patienten häufiger (z.B. alle 2-4 Wochen) gesehen werden, um die gewählte Therapie je nach Erreichen des Zielblutdrucks oder dem Auftreten von Nebenwirkungen anzupassen (Erhöhung der Medikamentendosis, Hinzufügen weiterer Antihypertensiva, Dosisreduktion oder Absetzen eines Antihypertensivums). In dieser Phase der Dosisanpassung und Zielerreichung ist es oft hilfreich, den Patienten über die Selbstmessung des Blutdrucks zu informieren und anzuleiten. Wenn die Therapieziele erreicht sind, also Erreichen des Zielblutdrucks und Kontrolle aller korrigierbaren Risikofaktoren, kann die Häufigkeit der Besuche deutlich reduziert werden. Für Patienten mit einem niedrigen kardiovaskulären Risiko und geringer bis mäßiger Erhöhung des Blutdrucks ist es sinnvoll, alle 6 Monate den Arzt aufsuchen, während Patienten mit höheren initialen Blutdruckwerten oder hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko häufiger gesehen werden sollten. Häufigere Nachuntersuchungen sind ebenfalls notwendig bei Patienten, die ausschließlich nicht-medikamentös behandelt werden, weil die Therapietreue in diesem Fall niedrig ist, der Effekt auf den Blutdruck variabel ist und bei Therapieversagen der rechtzeitige Wechsel auf Antihypertensiva erforderlich ist.

Blutdruckselbstmessungen erlauben die Intervalle zwischen den Arztbesuchen auszuweiten. Außerdem ist eine Vereinfachung der Nachuntersuchungen möglich durch neue Technologien, wie die Teletransmission des häuslichen Blutdrucks zum Hausarzt. Grundsätzlich ist es jedoch ratsam, dass die Nachuntersuchungen nicht allzu weit auseinander liegen, da die erfolgreiche Therapie auf einem guten Arzt-Patienten-Verhältnis beruht, welches durch häufigere Arztbesuche besser zu erreichen ist. Wenn die Blutdruckziele nicht in 6 Monaten erreicht werden oder eine zuvor erreichte gute Kontrolle nicht mehr vorhanden ist, sollte eine Überweisung zu einem Hypertensiologen oder an eine entsprechende Klinik mit einer spezialisierten Abteilung für Hypertensiologie erwogen werden. Obwohl bekannt ist, dass dieses Vorgehen mit Schwierigkeiten verbunden ist, kann es vorteilhaft sein, regelmäßige

Untersuchungen auf Zielorganschäden durchzuführen, weil die Zurückbildung oder eine fehlende Progression eine prognostische Bedeutung hat. Es kann kein definitiver Zeitplan empfohlen werden, aber man sollte bedenken, dass behandlungsinduzierte Änderungen der Eiweißausscheidung innerhalb von Wochen beobachtet werden, wohingegen Änderungen der linksventrikulären Hypertrophie normalerweise frühestens nach einem Jahr oder später registriert werden können. Bei Patienten, die korrekt als hypertensiv diagnostiziert wurden, ist die Beendigung der Therapie normalerweise mit einem Wiederanstieg des Blutdrucks auf die Werte vor Einleitung der Therapie verbunden. Trotzdem kann es sinnvoll sein, dass nach langjähriger erfolgreicher Blutdruckkontrolle ein Versuch gestartet wird, vorsichtig die Dosis oder Anzahl der Antihypertensiva zu reduzieren. Dies gilt insbesondere für Patienten, die ihren Lebensstil grundsätzlich geändert haben. Vorzugsweise sollte in dieser Phase der Blutdruck durch Selbstmessungen überwacht werden.

9. Implementierung von Leitlinien

Trotz einer überwältigenden Datenlage, die zeigt, dass die Hypertonie ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor ist und eine Blutdrucksenkung das kardiovaskuläre Risiko deutlich reduziert, zeigen Untersuchungen aus verschiedenen Kontinenten und europäischen Ländern, dass ein beachtlicher Anteil hypertensiver Personen nicht von der Erkrankung weiß oder trotz Kenntnis keine Therapie erhält und der Zielblutdruck selten erreicht wird unabhängig davon, ob Medikamente verschrieben wurden und Patienten bei Spezialisten oder praktischen Ärzten weiter betreut wurden (288, 289, 290). Die Kontrolle des systolischen Blutdrucks und insbesondere der empfohlene niedrige Wert (< 130 mm Hg) für Diabetiker und Pat. mit hohem Risiko werden extrem selten erreicht. Dies erklärt, warum die Hypertonie weltweit und in den industrialisierten Ländern die führende Ursache für Tod und kardiovaskuläre Morbidität bleibt. Es zeigt insbesondere die Notwendigkeit, dass bei einem größeren Anteil der Population als bisher die Hypertonie diagnostiziert werden muss und eine effektive Behandlung bei einer deutlich größeren Anzahl von Patienten erreicht werden muss. Der Sinn der aktuellen Leitlinien ist, dieses Ziel zu erreichen. Die Abfas-

sung von Leitlinien allein ist jedoch nicht ausreichend, um das Problem zu lösen. Vielmehr ist ein kontinuierlicher Prozess der Implementierung von Leitlinien notwendig. Die erfolgreiche Implementierung von Leitlinien erfordert eine gemeinsame Anstrengung aller in der Krankenversorgung Tätigen. Mit Hinblick auf die Hypertonie mag der Ansatz zwischen den europäischen Ländern differieren. In einigen Ländern wird die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen einschließlich der Entdeckung und der Kontrolle der Hypertonie in der primärärztlichen Versorgung unter der Verantwortlichkeit von Allgemeinärzten und Pflegepersonal durchgeführt. In anderen Ländern sind Spezialisten und Krankenhausärzte stärker beteiligt. Daher müssen diese Leitlinien, die von einem internationalen Expertenkomitee abgefasst wurden, auf einem nationalen Niveau angepasst werden, welches den kulturellen Hintergrund, die sozioökonomische Situation und die Organisation des Gesundheitssystems berücksichtigt. Eine breite Akzeptanz der aktuellen Leitlinien durch nationale Hypertoniegesellschaften ist eine Voraussetzung für die Implementierung in der täglichen Praxis und für die Verbesserung der Patientenversorgung.

Eine erfolgreiche Implementierung von Leitlinien erfordert auch die Kenntnis von Schwierigkeiten zwischen Empfehlung und täglicher Praxis. Die erste Schwierigkeit ist die Kenntnis und die Akzeptanz durch Ärzte. Leitlinienkenntnisse sind erschwert durch die hohe Anzahl von Leitlinien, die die Ärzte erhalten. Schwierigkeiten ergeben sich auch bei den Patienten selbst. Das dauerhafte Beibehalten von Lebensstiländerungen und eine lebenslange Therapietreue bei der Einnahme unterschiedlicher Medikamente sind wesentliche Probleme. Außer Ärzten und Patienten hat das Gesundheitssystem selbst Hürden aufgebaut. Tatsächlich betrachten viele Kostenträger die Behandlung der Hypertonie als eine Angelegenheit von wenigen kurzen Besuchen, und dementsprechend gering werden die Ärzte vergütet. Die Kostenträger sehen oft die Leitlinien als ein Instrument, um Kosten zu reduzieren und die Vergütung auf Patienten mit einem besonders hohen Risiko zu beschränken. Daher sollten Versicherungsgesellschaften und alle, die für die Organisation des Gesundheitssystems verantwortlich sind, in die Entwicklung von Präventionsprogrammen involviert werden.

Literatur

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

- 1 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. (2007) 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 25:1105-1187
- 2 Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-1053.GL
- 3 Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335:827–839. MA
- 4 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
- 5 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
- 6 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
- 7 Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. Hypertension 2001; 38:827–832.
- 8 O'Rourke MF. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. J Hypertens 2002; 20:1901–1915. OS
- 9 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
- 10 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

- 11 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
- 12 Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:673–680. OS
- 13 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
- 14 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757–764. RT
- 15 O' Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In Safar ME, O' Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension*, Elsevier; 2006, Vol 23, pp. 3-19. RV
- 16 Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17:118-123
- 17 Chen CH, Nevo E, Felics B, Pak PH, Yin PC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematic transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827-1836
- 18 Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27:37–42. RV
- 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 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
- 21 Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk–benefit prediction guide. *Brit Med J* 2000; 320:709–710. OS

- 22 Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356–362. OS
- 23 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
- 24 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
- 25 Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Doring A, Stieber J, et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J* 1998; 19:1197–1207. OS
- 26 Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish heart health study: cohort study. *Brit Med J* 1997; 315:722–729. OS
- 27 Vartiainen E, Jousilahti P, Alftan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29:49–56. OS
- 28 Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Bouillon F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *Brit Med J* 2001; 323:75–81. OS
- 29 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987-1003. OS
- 30 Simpson FC. Guidelines for antihypertensive therapy: problems with a strategy based on absolute cardiovascular risk. *J Hypertens* 1996; 14:683–689.
- 31 Zanchetti A. Antihypertensive therapy. How to evaluate the benefits. *Am J Cardiol* 1997; 79:3–8.
- 32 Franklin SS, Wong ND. Cardiovascular risk evaluation: an inexact science. *J Hypertens* 2002; 20:2127–2130.
- 33 Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286–288.

- 34 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340:677–684. RT
- 35 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
- 36 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41
- 37 Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:84-93
- 38 Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113:664-670. OS
- 39 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness as an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236-1241. OS
- 40 Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Int Med* 2006; 166:529-535. OS
- 41 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
- 42 PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041. RT
- 43 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153. RT
- 44 The EUROPA trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-788. RT

- 45 Nissen SE, Tuzou EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217-2225. RT
- 46 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–1762. RT
- 47 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
- 48 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
- 49 Zanchetti A, Hansson L, Ménard J, Leonetti G, Rahn K, Wainard I, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:819–825. OS
- 50 Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461–1464. RV
- 51 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9426):2022-2031. RT
- 52 Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, et al. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:547-551
- 53 Liu L, Zhang Y, Liu G, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized, placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157-2172. RT
- 54 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
- 55 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS 38. *Brit Med J* 1998; 317:703–713. RT

- 56 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
- 57 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
- 58 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot I, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-840. RT
- 59 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
- 60 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. *Br J Med* 2000; 321:412–429. OS
- 61 Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-762. CT
- 62 Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342-351. CT
- 63 Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201-1208. OS
- 64 The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 351:2058-2068. RT
- 65 Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252. MA

- 66 Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-2415. OS
- 67 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observational study on male British doctors. *Brit Med J* 1994; 309:901-911. OS
- 68 Primates P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37:187-193. OS
- 69 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. *Brit Med J* 1985; 291:97-104. RT
- 70 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
- 71 Tonstad S, Farsang C, Kläne, Lewis K, Manolis A, Perroux 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
- 72 Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2:159-170. RV
- 73 Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27:1033-1039. OS
- 74 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
- 75 Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1:347-362. OS
- 76 Reid SM, 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
- 77 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

- 78 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
- 79 Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15:567–569. RV
- 80 Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports and Exerc* 2001; 33 (suppl):S484–S492. RV
- 81 Puddey IB, Cox K. Exercise lowers blood pressure – sometimes? Or did Pheidippides have hypertension? *J Hypertens* 1995; 13:1229–1233. RV
- 82 Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (suppl):42S–45S. RV
- 83 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
- 84 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
- 85 Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Brit Med J* 1986; 293:1468–1471. RT
- 86 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
- 87 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
- 88 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
- 89 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865–872. MA
- 90 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
- 91 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
- 92 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
- 93 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancina 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
- 94 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carl AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785–791. RT
- 95 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
- 96 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999; 354:1751–1756. RT
- 97 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
- 98 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
- 99 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancina G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366–372. RT

- 100 Black HR, Elliot WJ, Grandist G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. for the CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. JAMA 2003; 289:2073–2082. RT
- 101 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
- 102 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362(9395):1527-1535. MA
- 103 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(9489):895-906. RT
- 104 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:2805-2816
- 105 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
- 106 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
- 107 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
- 108 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
- 109 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

- 110 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022-2031. RT
- 111 Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369:1431-1439. RT
- 112 Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36:1218-1226. RT
- 113 The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New England J Med.* 2008; 358:1547-1559. RT
- 114 Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113:1213-1225. RT
- 115 Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545-1553. MA
- 116 Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE/BHS. June 2006. www.nice.org.uk/CG034. GL
- 117 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
- 118 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
- 119 Terpstra WL, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van der Veur E, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303–309. RT
- 120 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 anti-hypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hyperten-

- sion. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104:1248–1254. RT
- 121 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
- 122 Agabiti Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, et al. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005; 23:1091–1098. RT
- 123 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
- 124 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
- 125 Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20:1855–1864. RT
- 126 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
- 127 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
- 128 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
- 129 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
- 130 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

- 131 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503–1510. RT
- 132 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
- 133 Simon A, Gariépy 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. (R)
- 134 MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Murchu 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
- 135 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
- 136 Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of anti-hypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807-2812. RT
- 137 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
- 138 DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *New Engl J Med* 2006; 355:1561-1562. RT
- 139 Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453-1458. MA
- 140 Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10. MA
- 141 Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-207. MA

- 142 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes intreated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43:963-969. OS
- 143 Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95:29-35. CT
- 144 Heidenreich PA, Mc Donald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281:1927-1936. MA
- 145 Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1529-1538. MA
- 146 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318:1730-1737. MA
- 147 Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37:250-254. RV
- 148 Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M (Editors). *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002, pp 401-410. RV
- 149 Zannad F. Aldosterone therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:747-750. RV
- 150 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
- 151 Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012-1018. RT
- 152 Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hau H, Matrisciano-Dimichino L, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25:217-226. RT

- 153 O' Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49:276-284. RT
- 154 Burke TA, Sturkenboom MC, Lu S, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of anti-hypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006; 24:1193-1200. OS
- 155 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
- 156 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-1898. RT
- 157 Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279:1903–1907. MA
- 158 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
- 159 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
- 160 Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288:1491–1498. RT
- 161 Somes GW, Fahor 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
- 162 Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167:1884-1891. RT
- 163 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
- 164 Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403–418. RV

- 165 Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304–310. RV
- 166 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
- 167 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285:685–688. RT
- 168 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
- 169 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews and randomized trials. *Arch Int Med* 2005; 165:1410-1419. MA
- 170 Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:88-136. GL
- 171 Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE-inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60:228-234. OS
- 172 Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941-1951. RT
- 173 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696. RT
- 174 PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin Med J* 1995; 108:710–717. RT
- 175 Trenkwalder P, Elmfeldt D, Holman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005; 14:31-37. CT

- 176 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34:1699-1703. RT
- 177 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
- 178 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; 31:780-788. OS
- 179 Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274:1846-1851. OS
- 180 Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348:1215-1222. OS
- 181 Birna J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24:1907-1914. MA
- 182 Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl. 1):3-10. OS
- 183 Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:951-958. OS
- 184 Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, et al. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007; 25:307-313. OS
- 185 Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318:1730-1737. PV
- 186 Dickstein K, Kjekshus J. Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360:752-760. RT

- 187 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-1896. RT
- 188 Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1529-1538. MA
- 189 Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:693-704. MA
- 190 Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:684-694. GL
- 191 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. *N Engl J Med* 1996; 335:1107-1114. RT
- 192 Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman B, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril – V-HeFT III. *Circulation* 1997; 96:856-863. RT
- 193 Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369:2079-2087. RT
- 194 Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82:2N-9N. OS
- 195 Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1638-1645. RT
- 196 Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41:218-223. OS
- 197 Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28:752-759. OS

- 198 Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007; 25:15-23. CT
- 199 Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlof B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712-719. RT
- 200 Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002; 106:331-336. RT
- 201 Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:46-50. CT
- 202 Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo Ca, Garfinkel M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1832-1839. MA
- 203 National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990 November; 163:1691-1712. GL
- 204 Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Gurel LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(4):787-792. GL
- 205 Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van AA, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:IX-XIV. GL
- 206 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
- 207 Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:960-966. RT
- 208 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

- 209 Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD001059. RV
- 210 Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Glud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107:382-395. MA
- 211 Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD000492. RV
- 212 Khedun SM, Moodley J, Naicker T, Maharaj B. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. Pharmacol Ther 1997; 74:221-258. RV
- 213 de Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. Lancet 2000; 355:81-82. OS
- 214 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
- 215 Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S1-S22. GL
- 216 Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. Lancet 2001; 357:209-215. GL
- 217 Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von DP. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. Brit Med J 2003; 327:955-960. MA
- 218 Kyle PM, Redman CW. Comparative risk-benefit assessment of drugs used in the management of hypertension in pregnancy. Drug Saf 1992; 7:223-234. RV
- 219 NIH: National High Blood Pressure Education Program - Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. NIH Publication No. 00-3029, 2000. 2000. GL.
- 220 Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 88:15-26. RV
- 221 Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. Brit Med J 1999; 318:1332-1336. RV
- 222 Ismail AA, Medhat I, Tawfic TA, Kholeif A. Evaluation of calcium-antagonist (Nifedipine) in the treatment of pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1993; 40:39-43. RT

- 223 Sibai BM, Barton JR, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:879-884. RT
- 224 Marlettini M, Crippa S, Morselli-Labate A, Contarini A, Orlandi C. Randomized comparison of calcium antagonists and beta-blockers in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Curr Ther Res* 1990;45, 684-694. RT
- 225 Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B. et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:153-63. CT
- 226 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354:2443-251. CT
- 227 Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877-1890. RT
- 228 Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21:85-95. RV
- 229 Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Iannelli A, Tomei C, Caforio L, et al. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1233-1238. OS
- 230 Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003; 326:845-851. OS
- 231 Casas JP, Chua W, Lukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:2026-2033. MA
- 232 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
- 233 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

- 234 Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870–878. RT
- 235 Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70:536–542. RT
- 236 Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001; 19:511–519. RT
- 237 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
- 238 Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165:936–946. CT
- 239 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
- 240 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
- 241 Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005; 42(Suppl 1):S42–S49. RT
- 242 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; 29:595–600. CT

- 243 Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106:672–678. RT
- 244 Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D, et al. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23:2055–2061. RT
- 245 White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1021–1026. RT
- 246 Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259–266. RT
- 247 Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22:1613–1622. RT
- 248 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
- 249 Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; 321:1440–1444. RT
- 250 Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:597–601. RT
- 251 Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: theCALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28:273–277. RT
- 252 MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:8–20. MA

- 253 Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhancedrenoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68:1190–1198. RT
- 254 Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005 16:3038–3045. RT
- 255 Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635–1639. RV
- 256 Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112:666–673. OS
- 257 Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28:2013–2018. OS
- 258 Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22:1991–1998. OS
- 259 Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45:1978–1982. OS
- 260 Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47:881–886. OS
- 261 Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2284–2299. GL
- 262 Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise Rehabilitation Prevention; American Heart Association Council on Nutrition Physical Activity Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107:3109–3116. GL

- 263 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403. RT
- 264 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350. RT
- 265 Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:611–619. RT
- 266 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7–13. RT
- 267 Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964; 62:497–515. OS
- 268 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
- 269 Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:915–924. OS
- 270 Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005; 96:34F–38F. RV
- 271 Thavendranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:2307–2313. MA
- 272 Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997; 16:107–115. RV
- 273 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

- 274 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623–1630. RT
- 275 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–559. RT
- 276 The ALLHAT Officers, 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 HeartAttack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998–3007. RT
- 277 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. 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
- 278 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.
- 279 Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Menard J, Warnold I, et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301–2307. CT
- 280 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331–337. RT
- 281 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293–1304. RT
- 282 Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20:1015–1022. RT

- 283 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
- 284 Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342:905–912. OS
- 285 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–853. RT
- 286 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
- 287 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643–2653. CT
- 288 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–19. RV
- 289 Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43:10–17. OS
- 290 Meisinger C, Heier M, Völzke H, Löwel H, Mitusch R, Hense HW, et al. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens* 2006; 24:293–299. OS

Verfahren zur Konsensusbildung

Diese Leitlinie wurde verabschiedet von einem großen Ärztegremium der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL[®] - Deutschen Hypertonie Gesellschaft insbesondere vom Vorstand und der Sektion Arzneimittel der Deutschen Hochdruckliga – Deutschen Hypertonie Gesellschaft.

Korrespondenz:

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL[®]
Geschäftsstelle
Berliner Str. 46
69120 Heidelberg
Tel. (0 62 21 / 5 88 55-0)
Fax (0 62 21 / 5 8855-25)
E-Mail: hochdruckliga@t-online.de
Homepage: www.hochdruckliga.de

Haftungsausschluss

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann von der Hochdruckliga keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. Konsultationen eines Arztes festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesen Seiten abweicht. Diese Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**

Die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit – **insbesondere von Dosierungsangaben – keine Verantwortung** übernehmen

Für Druckfehler in den veröffentlichten Daten wird nicht gehaftet. Soweit ärztliche Entscheidungen aufgrund der Veröffentlichungen getroffen werden, ist eine Überprüfung von Dosierungsangaben zwingend notwendig.

Stand der letzten Aktualisierung: 1. Juni 2008

© Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL[®] - Deutsche Hypertonie Gesellschaft

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der fotomechanischen Wiedergabe (einschließlich Mikrokopie) sowie Auswertung durch Datenbanken und die Aufnahme in Online-Dienste und Internet-Seiten und Vervielfältigung auf Datenträgern wie CD-ROM, DVD-ROM usw., vorbehalten.

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online