

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

PILZ H

ALLHAT - kritisch gesehen

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2003;
7 (4), 16-19*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

ALLHAT – kritisch gesehen

H. Pilz

Studien bilden das Fundament der „Evidence-based Medicine“ und sollten auch deshalb in ihren Aussagen unanfechtbar sein. Dennoch ist es oft angezeigt, Studienresultate zu hinterfragen, unter anderem, um nicht nachvollziehbare Interpretationen zu erkennen. Gerade in ALLHAT wurden durch ein problematisches Studiendesign sowohl die Einschlusskriterien der Studienteilnehmer als auch die Medikation betreffend die medizinischen Fakten „verzerrende“ Ergebnisse erzielt. Teilweise wurden wichtige Aspekte wie z. B. die metabolischen Auslenkungen im Rahmen der Diuretikatherapie sowohl aus der Diskussion gehalten als auch in den zusammenfassenden Empfehlungen nicht entsprechend erwähnt. Auch die auf verschiedenen Ursachen beruhende unterschiedliche Blutdrucksenkung in den einzelnen Studienarmen fand wenig Beachtung, obwohl gerade dieser Parameter für die Studieninterpretation von großer Bedeutung ist. Ein kritischer Überblick über Studiendesign und Resultate von ALLHAT soll auch die Wertigkeit der aus ALLHAT abgeleiteten Empfehlungen zur antihypertensiven Therapie relativieren.

ALLHAT, the largest double-blind trial ever performed in hypertensive patients, cannot really answer the question for optimal first-line therapy in hypertension. This trial shows several limitations like the selection of high-risk patients and extrapolation of the results to patients at low cardiovascular risk, therapeutic programs and medical combinations unusual in clinical practice. Additionally, a trial duration of a few years cannot be compared to a life-long antihypertensive therapy concerning advantages and side effects. Therefore even the results of large-scale clinical trials should be scrutinized. *J Hypertonie* 2003; 7 (4): 16–19.

Hypertonie hat sich weltweit als viertwichtigster Mortalitätsrisikofaktor erwiesen, wobei die milde oder Grad I-Hypertonie – der systolische Blutdruckbereich zwischen 140 und 159 mmHg und der diastolische zwischen 90 und 99 mmHg – aufgrund ihrer Prävalenz für die größte Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle verantwortlich ist. Wenn das individuelle absolute Risiko eines kardiovaskulären Events beim milden Hypertoniker auch nur 0,5 %/Jahr beträgt, ist es dennoch 35 % höher als beim Normotonen. Erklärbar ist dieser Risikoanstieg u.a. durch die im Vergleich zum milden Hypertoniker doch deutlich niedrigeren Blutdruckdurchschnittswerte der normotonen Bevölkerung, nämlich 117/71 mmHg, wie im NHANES 3 [1] festgestellt wurde.

Milder Bluthochdruck ist auch deshalb ein signifikanter kardiovaskulärer Risikofaktor, weil er offenbar eng verknüpft ist mit metabolischen Veränderungen wie Hyperinsulinämie, Hyperglykämie, Fettstoffwechselstörungen und Übergewicht. Diese häufige Assoziation Hypertonie/metabolische Auslenkung führte zum Begriff des metabolischen Syndroms [2]. Das synchrone Verhalten der Einzelfaktoren des metabolischen Syndroms läßt sich auch noch im normotensiven Bereich nachweisen und deren gemeinsame Pathophysiologie annehmen.

Häufig begleiten erhöhte Reninspiegel und eine gesteigerte Sympathikusaktivität einen Bluthochdruck, wobei die Interaktionen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit dem sympathischen Nervensystem hinreichend bekannt sind und die Komplexität des metabolischen Syndroms teilweise erklären.

Blutdruck senken: Ja – aber womit beginnen?

Kein Zweifel besteht bezüglich der positiven Wirkung einer Blutdrucksenkung unabhängig von der eingesetzten Substanz [3], wobei auch behandelte Hypertoniker weiterhin einem erhöhten kardiovaskulären Risiko im Vergleich zur normotonen Bevölkerung ausgesetzt sind, was sicher einerseits auf metabolische [4], andererseits auf compliancevermindernde Nebenwirkungen einzelner Substanzen zurückzuführen ist.

Die Fragestellung lautet also nicht: Blutdruck senken – ja oder nein, sondern: Welche Substanz ist im individuellen Fall hinsichtlich Blutdrucksenkung, Stoffwechselveränderung und Hämodynamik als First-line-Therapie einzusetzen?

Wenn nun in den letzten Jahren keine Abnahme, sondern nur eine Stagnation der kardiovaskulären Event-Raten zu verzeichnen war, sind sicherlich Überlegungen bezüglich einer Therapieoptimierung gerechtfertigt, vor allem da neben den langjährig bewährten Substanzen wie Diuretika und Betablocker eine ganze Palette potenter und auch neuer Antihypertensiva zur Verfügung steht. Gerade beim milden Hypertoniker, dessen Therapie meist in jüngerem Lebensalter einsetzt und über Jahrzehnte dauert, ist die Frage nach der optimalen Primärtherapie brennend: Sind nun neuere Substanzen wie ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorblocker wegen ihrer positiven Wirkung auf Linksherzhypertrophie [5] und vaskuläres Remodeling zu bevorzugen, sollten primär langwirksame Kalziumantagonisten – ihre Stärke liegt in der Reduktion zerebraler Ereignisse – eingesetzt werden oder sind die „guten alten“ und in vielen Studien positiv bewerteten Medikamente wie Diuretika und Beta-Blocker wieder First-line-Therapie in der Hypertonie? Die ALLHAT-Studie [6] war ein guter Ansatz, diese Fragen zu lösen.

ALLHAT – Design und Ergebnisse

Die Problematik der ALLHAT-Studie (Tab. 1 u. 2) ist in einem Studien-Design zu suchen, das sich nicht wie angekündigt auf die wesentlichen Fragen der antihypertensiven First-line-Therapie konzentrieren konnte, oder wollte.

Das Studien-Design der ALLHAT-Studie

Die ALLHAT-Studie wurde als randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, klinische Studie mit einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 4,9 Jahren geführt. Eingeschlossen waren 33.357 Teilnehmer (darunter 47 % Frauen, 35 % Schwarze und 36 % Diabetiker), die älter als 55 – im Durchschnitt 67 Jahre waren (Tab. 3) und zusätzlich zur Hypertonie (Stadium I oder II) noch mindestens einen weiteren KHK-Risikofaktor hatten (Tab. 4). Nach

Korrespondenzadresse: OA Dr. Heidemarie Pilz, Kaiserin Elisabeth-Spital, Hochdruckambulanz, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3, E-mail: heidemarie.pilz@gmx.at

Tabelle 1: ALLHAT-Study

The **A**ntihypertensive and **L**ipid-**L**owering Treatment
to Prevent **H**eart **A**ttack **T**rial

Tabelle 2: ALLHAT-Studie – Studienziel

- ✓ Vergleich des Effektes von Doxazosin (α -Blocker), Chlorthalidon (Diuretikum), Amlodipin (CA-Antagonist) und Lisinopril (ACE-Hemmer) auf die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Tabelle 3: ALLHAT-Studie – Einschlusskriterien

- ✓ Alter: ≥ 55 Jahre
- ✓ Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder
- ✓ Diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg oder
- ✓ Einnahme von Antihypertensiva vor Studienbeginn
- ✓ UND Existenz von zumindest einem weiteren Risikofaktor für eine KHK

Tabelle 4: ALLHAT-Studie – Definition der zusätzlichen Risikofaktoren

- ✓ Anamnestisch Myokardinfarkt oder Schlaganfall
- ✓ Linksventrikelhypertrophie im EKG
- ✓ Diabetes mellitus Typ 2
- ✓ Nikotinabusus
- ✓ Niedriges HDL-Cholesterin

Tabelle 5: ALLHAT-Studie – Mögliche Erklärungen

- ✓ Alpha-Blocker erhöhen das Plasmavolumen
- ✓ Alpha-Blocker erhöhen möglicherweise die Plasma-Noradrenalin Spiegel
- ✓ Mild Hypertension Study: Vergleich des Effektes von Chlorthalidon und Doxazosin auf die linksventrikuläre Masse: positiver Effekt von Chlorthalidon, kein Effekt von Doxazosin im Vergleich zu Placebo

Tabelle 6: ALLHAT-Studie – Primärer Endpunkt

- ✓ Anzahl der tödlich verlaufenden koronaren Herzerkrankungen und Anzahl der nicht-tödlich verlaufenden Myokardinfarkte

Tabelle 7: ALLHAT-Studie – Sekundäre Endpunkte

- ✓ Mortalität (unabhängig von der Ursache)
- ✓ Kombinierte KHK (Tod durch KHK, nicht-tödlicher MI, Revaskularisierungen und Angina pectoris mit Spitalsaufenthalt)
- ✓ Schlaganfall
- ✓ Kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen (Tod durch KHK, nicht-tödlicher MI, Revaskularisierungen, Schlaganfall, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, periphere AVK)

Absetzen der Vormedikation – 90 % der Teilnehmer waren vorthherapiert – wurden diese auf Chlorthalidon, Amlodipin, Lisinopril oder Doxazosin eingestellt. Der Doxazosin-Arm wurde allerdings schon im Jahr 2000 wegen der im sekundären Endpunkt auftretenden höheren Inzidenz an Herzinsuffizienz geschlossen, die Ursachen dafür sind in Tabelle 5 diskutiert.

Die Dosierung der einzelnen Medikamente konnte im vorgegebenen Rahmen hochtitriert werden, bei Nichterreichen des Blutdruckzielwertes $< 140/90$ mmHg konnte zusätzlich Atenolol, Reserpin, Clonidin oder Hydralazin eingesetzt werden. Rund 2/3 (66 %) der Probanden erreichten den Zielblutdruck mit durchschnittlich 2 ± 1 Medikamenten.

Endpunkte der ALLHAT-Studie

ALLHAT hatte als primäre Endpunkte tödliche KHK und nichttödlichen MI (Tab. 6), sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Insult, kombinierte KHK (primärer Endpunkt, Revaskularisation oder AP mit Hospitalisierung) und kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen (kombinierte KHK, Schlaganfall, behandelte AP ohne Hospitalisierung, Herzinsuffizienz und PAVK) (Tab. 7).

Ergebnisse der ALLHAT-Studie

Hinsichtlich des primären Endpunktes traten 2.956 Ereignisse ein. Klar hervorzuheben ist, daß es bezüglich der Ereignisrate **im primären Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab**, nämlich unter Chlorthalidon 11,5 %, unter Lisinopril 11,4 % und 11,3 % Endpunkt-Ereignisse unter Amlodipin (Abb. 1).

Amlodipin vs. Chlorthalidon unterschied sich nur in einem **sekundären Endpunkt**, nämlich der Inzidenz der Herzinsuffizienz (11,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38) signifikant. Nicht zu übersehen ist der höhere systolische Blutdruck unter der Amlodipin-Therapie (2 mmHg), der das oben angeführte Ergebnis sicher mitbeeinflusst.

Lisinopril vs. Chlorthalidon erbrachte im Vergleich signifikant mehr Ereignisse im **sekundären Endpunkt** kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen (33,3 %, 30,9 %, RR 1,10) unter Lisinopril, wobei auch hier der systolische Blutdruck höher war als unter der Diuretika-Therapie (Abb. 2). Zu berücksichtigen ist, daß Lisinopril bei der weißen Bevölkerung bezüglich Schlaganfall keine schlechtere Wirkung zeigte als Chlorthalidon.

Die in der ALLHAT-Studie erreichten **systolischen** Blutdruckwerte lagen unter Diuretika-Therapie 2 mmHg niedriger als unter ACE-Hemmer-Therapie (in der afro-amerikanischen Gruppe 4 mmHg niedriger) und 0,8 mmHg unter den Werten der Amlodipin-Gruppe, **diastolische** Blutdruck-Werte waren unter Amlodipin-Therapie niedriger als unter Diuretika, unter ACE-Hemmer-Therapie und Diuretika waren sie annähernd gleich hoch.

Interpretation

Um die Effekte einzelner antihypertensiver Substanzen auf kardiovaskuläre Ereignisse wirklich vergleichen zu können, sind in allen Behandlungsgruppen unbedingt gleiche Blutdruck-Werte zu erreichen. ALLHAT hat dieses angestrebte Ziel deutlich verfehlt, darauf mögen zumindest teilweise die erstaunlichen Ergebnisse dieser Studie zurückzuführen sein.

Im Dezember 2002 wurde die ALLHAT-Studie im JAMA publiziert, die Ergebnisse führen zu folgender Schlussfolgerung der ALLHAT-Autoren: Zusammenfassend zeigen die ALLHAT-Ergebnisse, daß Thiazid-Diuretika als erste Medikamente für die pharmakologische Therapie bei Patienten mit Hypertonie in Betracht gezogen werden sollten. Sie sind unübertroffen in der Reduktion von Blutdruck, klinischen Ereignissen, in der Verträglichkeit und sind billiger (!?) – die Frage von ALLHAT war sicher nicht die nach der billigsten Medikation. Mit keinem Wort wird darauf hingewiesen, daß Chlorthalidon nur in einzelnen sekundären Endpunkten überlegen war, sicher jedoch nicht im primären Endpunkt. Nicht unterschlagen werden soll der Kommentar von Dr. Michael Weber: „...*The scientifically correct interpretation of ALLHAT was that there was no valid basis for any individual drug to claim superiority.*“

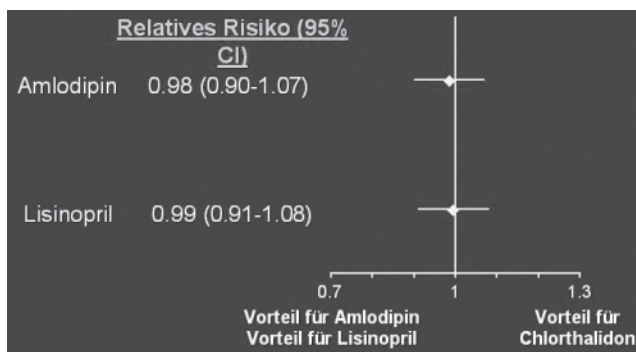


Abbildung 1: ALLHAT – Primärer Endpunkt: Tod durch KHK und nicht-tödliche MI

Die Ergebnisse der ALLHAT-Studie nicht zu hinterfragen, hieße den Kopf in den Sand stecken vor einer ganzen Anzahl offener Fragen und unklarer Ergebnisse: Ziel der ALLHAT-Studie war es – wie auch aus dem o. e. Statement der Autoren hervorgeht –, die beste antihypertensive Initialtherapie zu ermitteln. Diese wird ja meist bei Menschen im mittleren Lebensalter eingesetzt, die noch nicht in eine kardiovaskuläre Hochrisikogruppe fallen (und eben nicht vorbehandelt sind) – ALLHAT untersucht zu dieser Fragestellung paradoxerweise Hochrisikopatienten in höherem Lebensalter, die großteils vorbehandelt waren. Zusätzlich ist aufgrund des Studiendesigns eine sinnvolle Kombinationstherapie für den ACE-Hemmer [7] und teilweise auch den Ca-Antagonisten [8] nicht möglich, nur das Diuretikum kann optimal mit β -Blocker kombiniert werden.

Die wichtigsten offenen Fragen sind demnach sicher in

1. der Bedeutung der antihypertensiven Vortherapie,
2. der Frage des Transponierens der Studienergebnisse bei älteren Hochrisikopatienten auf jüngere Patienten mit niedrigerem kardiovaskulärem Risiko und
3. der Problematik der Kombinationstherapie und der Relianz metabolischer Auslenkungen zu suchen.

Ad 1) ALLHAT – Was war davor?

Etwa 90 % der ALLHAT-Patienten waren vor Studienbeginn antihypertensiv behandelt, es wurden also die einzelnen Substanzgruppen nicht als Initialtherapie beurteilt, sondern die Umstellung von einer nicht bekannten Vortherapie auf die Studienmedikation, also eine Mono- oder später meist Kombinationstherapie. Da in den Vereinigten Staaten gerne Diuretika eingesetzt werden, kam es sicher häufig zum abrupten Absetzen eines Diuretikums und einem darauf folgenden Einsatz eines ACE-Hemmers oder Ca-Antagonisten, die eine Flüssigkeitsretention nicht mehr maskierten. Ca-Antagonisten können zusätzlich über die Ausbildung von peripheren, nicht auf eine Herzinsuffizienz zurückzuführenden Knöchelödemen die klinische Diagnose der Herzinsuffizienz vortäuschen. So läßt sich auch der sehr frühe Benefit in der Diuretikagruppe erklären und die fehlende Mortalitätsreduktion unter einer Therapie mit z. B. ACE-Hemmern, die üblicherweise das Auftreten von Herzinsuffizienz hintanhält.

Ad 2) ALLHAT-Patienten – unsere „Primärtherapie-Patienten“?

ALLHAT hat mit gutem Grund ein älteres Hochrisikokollektiv an Patienten untersucht, dieses Kollektiv zeigt natürlich häufiger und früher Events, so daß die Studien-Patientenzahl wesentlich niedriger gehalten werden kann.

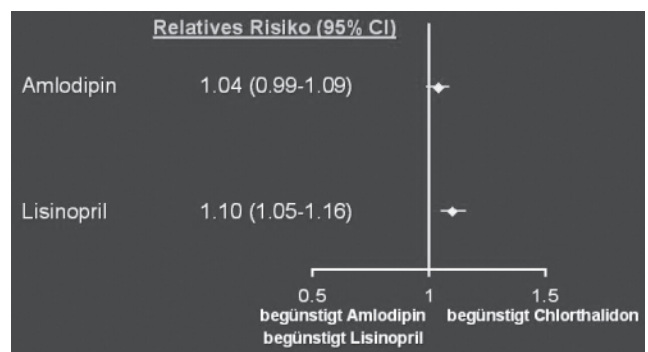


Abbildung 2: ALLHAT – Sekundäre Endpunkte: Kombinierte KHK

Es handelt sich dabei um Hypertoniker durchschnittlich 67 Jahre alt und mit mindestens einem zusätzlichen KHK-Risikofaktor (51 % atherosklerotische Gefäßverengungen, 36 % Diabetiker usw.); 90 % der Patienten waren antihypertensiv vorbehandelt.

Die optimale antihypertensive Initialtherapie für meist im mittleren Lebensalter stehende und einem Niedrigrisikokollektiv angehörende Patienten wird also von den Studienergebnissen eines älteren, vorbehandelten Hochrisikokollektivs abgeleitet.

Zu bedenken ist ferner, daß in der ALLHAT-Studie ca. 30 % Afro-Amerikaner eingeschlossen waren, die bekanntlich wesentlich weniger auf ACE-Hemmer ansprechen [6]. Unter diesen Patienten zeigte sich entsprechend auch in der ACE-Hemmer-Gruppe eine signifikant geringere Blutdruck-Senkung und eine deutlich erhöhte Schlaganfallinzidenz.

Ad 3) ALLHAT – eine Frage der Kombinationstherapie

Wie wir u. a. aus der HOT-Studie [9] wissen, ist nur ein geringer Anteil der Hypertoniker mit einer Monotherapie in den Zielbereich zu therapieren, so daß die Kombinationstherapie immer mehr zum Einsatz kommt. ALLHAT hat vom Design her einige der erprobten und besten Kombinationsmöglichkeiten, u. a. ACE-Hemmer mit Ca-Antagonist und ACE-Hemmer mit Diuretikum, ausgeschlossen. Die Kombination Diuretikum + β -Blocker – einerseits Förderung der Natriurese, andererseits Blockade des durch die Volumenreduktion aktivierten RAS durch die β -Blockade – ist jedoch bewährt und höchst sinnvoll und „bevorzugt“ in dieser Studie das Diuretikum als Option einer Initialtherapie (letztendlich aber als Kombinationspräparat).

ACE-Hemmer und β -Blocker greifen beide u. a. in das RAS hemmend ein und sind somit eine weniger sinnvolle Kombination, was neben dem 30 %-Anteil von Afro-Amerikanern an der Studienpopulation, die wie erwähnt auf ACE-Hemmer weniger ansprechen, auch das schlechte Abschneiden des ACE-Hemmers mitbewirkt haben dürfte.

Ad 4) ALLHAT – und das Ignorieren von metabolischen Auslenkungen

Eine metabolische Verschlechterung, z. B. ein Anstieg der Diabetikerrate, ist längerfristig sicher mit einer Zunahme kardiovaskulärer Events verbunden, was insbesondere bei einem jüngeren Patientenkollektiv fatale Folgen haben kann. Gerade in diesem Punkt hat Chlorthalidon große Probleme gezeigt: es induzierte mehr biochemische Veränderungen wie Hypokaliämie, Hyperglykämie und Hyper-

cholesterinämie als die beiden Vergleichssubstanzen. Unter Chlorthalidon war auch die Diabetes-Inzidenz signifikant höher als unter Lisinopril und Amlodipin.

Sollte eine antihypertensive Initialtherapie nicht gerade die langfristig hochrelevanten Veränderungen besonders im Auge haben? Mit neueren Substanzen wie AT₁-Blocker und ACE-Hemmer scheinen für diese Probleme optimale Substanzen zur Verfügung zu stehen.

Ein weiterer Problempunkt dieser Studie ist die Diagnostik der Herzinsuffizienz. Klinisch präsentiert sich die Herzinsuffizienz sehr unterschiedlich, durch Diuretika wird sie maskiert und durch Ca-Antagonisten vorge-täuscht. Hierzu sagt Michael Weber: „*We can argue until the cows come home about who has heart failure, who had an attack of angina, who had a heart attack, etc, but the one thing you cannot fight about is, who is alive and who is dead.*“ – ein Satz, der die Bedeutung des primären Endpunktes dieser Studie, und hier war das Diuretikum keineswegs besser als die Vergleichssubstanzen, hervorhebt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß gerade hinsichtlich des primären Endpunktes – tödliche KHK und nichttödlicher MI – die eingesetzten Substanzen Amlodipin, Chlorthalidon (in Österreich nicht als Monosubstanz erhältlich) und Lisinopril keine signifikanten Unterschiede zeigten, Amlodipin schnitt diesbezüglich sogar am besten ab. Ebenso war der wichtige sekundäre Endpunkt Gesamtmortalität über alle Gruppen gleich verteilt. Bezüglich des Endpunktes kombinierte kardiovaskuläre Erkrankung war Chlorthalidon dem Lisinopril signifikant überlegen (wahrscheinliche Ursachen siehe oben), bezüglich Herzinsuffizienz war Chlorthalidon wirksamer als Amlodipin (möglichst diesbezügliche Erklärungen sind ebenfalls oben angeführt).

Die ALLHAT-Ergebnisse haben also doch große Schwachstellen, z. B. da nur für Chlorthalidon die optimale Kombinationsmöglichkeit eingesetzt werden konnte, waren somit auch in dieser Gruppe die Blutdruck-Werte am niedrigsten. Ein Vergleich verschiedener Substanzen hinsichtlich klinischer Endpunkte hinkt aber bei unterschiedlichen Blutdruck-Werten. Das Absetzen einer Diuretika-Vortherapie kann eine Herzinsuffizienz provozieren bzw. der Einsatz von Diuretika kann diese klinisch verschleiern. Eine weitere Problematik besteht im Einschluß von Patientengruppen, die erwiesenermaßen auf bestimmte Medikamente nicht gut ansprechen, wie es bei Afro-Amerikanern hinsichtlich ACE-Hemmern bekannt ist.

Eine metabolische Verschlechterung, z. B. ein Anstieg der Diabetikerrate, ist längerfristig sicher mit einer Zunahme kardiovaskulärer Events verbunden, was gerade bei ei-

nem jüngeren Patientenkollektiv fatale Folgen haben kann. Gerade in diesem Punkt hat Chlorthalidon große Probleme gezeigt: Es induzierte mehr biochemische Veränderungen wie Hypokaliämie, Hyperglykämie und Hypercholesterinämie als die beiden Vergleichssubstanzen. Unter Chlorthalidon war auch die Diabetes-Inzidenz signifikant höher als unter Lisinopril und Amlodipin.

Sollte eine antihypertensive Initialtherapie nicht gerade die langfristig hochrelevanten Veränderungen besonders im Auge haben? Mit neueren Substanzen wie AT₁-Blocker und ACE-Hemmer scheinen für diese Problematiken optimale Substanzen zur Verfügung zu stehen.

Die Indikation für Diuretika soll im individuellen Fall sicher nicht angezweifelt werden und bleibt natürlich weiterhin aufrecht.

ALLHAT wurde vom NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) organisiert und interpretiert. Das NHLBI stellt auch die Mitglieder des Hypertension Guideline Committee für JNC VII zusammen; auch aus dieser Sicht sollte JNC VII betrachtet werden.

ALLHAT war eine Studie mit älteren, meist vorbehandelten Hochrisikopatienten; davon eine Therapieempfehlung für junge, nicht vorbehandelte Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko abzuleiten, ist sicher mutig.

Literatur:

1. Burt VL, Cutler JA, Higgins M et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population; data from the health examination surveys, 1960–1991. *Hypertension* 1995; 26: 60–9.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121–31.
3. Collins R, Peto R, Macmahon M. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Overviews of randomized drug trials in their epidemiologic context. *Lancet* 1990; 335: 827.
4. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ. Treatment of Mild Hypertension Study (TOHMS): Final results. *JAMA* 1993; 270: 173.
5. Brilla CG, Funk RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1388–93.
6. ALLHAT. Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium-channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
7. Taylor AA, Aunthonyothin S. The case of combining ACE-inhibitors and calcium channel blockers. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1: 446–53.
8. Neutel JM, Black HR, Weser MA. Combination Therapy with Diuretics: an evolution of understanding. *Am J Med* 1996; 101: 615–70S.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. The effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.

OA Dr. med. Heidemarie Pilz

Fachärztin für Innere Medizin.

Arbeitsschwerpunkte: Intensivierte Diagnostik von Blutdruckregulationsstörungen, ambulantes Blutdruckmonitoring, kombiniertes Blutdruck-Holter-Monitoring, Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie, Endothelfunktion
Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie, Mitglied des Lipidforums Austriacum.



ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
