

Aus der Abteilung für Innere Medizin des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, Graz

Eine kritische Analyse der Hypertension Optimal Treatment (HOT)-STUDIE (erschienen im Lancet 1998; 351: 1755–1762)*

F. Skrabal**

Schlüsselwörter: Optimale Blutdrucksenkung – Ca-Antagonisten – Kombinationstherapie – Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse.

Keywords: Optimal blood pressure reduction – Ca antagonists – combination therapy – prevention of cardiovascular events.

Zusammenfassung: In der HOT-Studie wurden 18 790 Patienten aus 26 Ländern im Alter zwischen 50 und 80 Jahren (mittleres Alter 61,5 Jahre) mit Hochdruck und diastolischem Blutdruck zwischen 100 und 115 mm Hg (mittlerer diastolischer Druck 105 mm Hg) in 3 Gruppen des diastolischen Zielblutdruckes (90 mm Hg, 85 mm Hg, 80 mm Hg) randomisiert. Die Basismedikation bestand in Felodipin 5 mg/die; bei Nichterreichen des Zielblutdruckes wurden 5 weitere therapeutische Schritte (ACE-Hemmer-Zugabe, Beta-blocker-Zugabe, Verdoppelung der Felodipindosis, Verdoppelung der ACE-Hemmer- bzw. der Betablocker-Zugabe, zusätzliche Verabreichung von Diureticum) durchgeführt.

Außerdem wurden in allen Zielgruppen die Patienten entweder zur zusätzlichen Gabe von Placebo bzw. die andere Hälfte zur Gabe von 75 mg Acetyl-Salizylsäure randomisiert.

Eine Blutdrucksenkung auf 80 mm Hg brachte keine Zunahme der Mortalität. Im Gegenteil: Bei den Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit wurde die Prognose weiter verbessert. Die Zugabe von Acetyl-Salizylsäure bewirkte eine weitere Reduktion der koronaren Herzkrankheit ohne Zunahme der Apoplex-Rate. Die Blutdrucksenkung auf zumindest 135/85 ist bei allen Hypertonikern wünschenswert. Patienten mit gut eingestelltem Hochdruck sollten durchaus Acetyl-Salizylsäure dazu erhalten.

(Wien. Med. Wschr. 1999;149:621–624)

A Critical Analysis of the Hypertension Optimal Treatment "HOT"-Study

Summary: In the HOT-study 18 790 patients in 26 countries (age 50–80 years, mean age 61,5 years) with hypertension (diastolic blood pressure between 100 and 115 mm Hg – mean value 105 mm Hg) were randomised

* Diese Veröffentlichung erschien erstmalig im Journal für Hypertonie 1998; 2 (4), 31–36. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlages für Medizin und Wirtschaft.

** Im Namen der österreichischen Präfärzte (im Appendix angeführt).

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. F. Skrabal, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Lehrkrankenhaus der Karl-Franzens-Universität, Marschallgasse 12, A-8020 Graz.

Fax: ++43/316/70 67-5 98

E-mail: falko.skrabal@kfunigraz.ac.at

into 3 groups with different target blood pressures (90 mm Hg, 85 mm Hg, 80 mm Hg). The basic treatment was with Felodipin (5 mg q. d.): if the target pressure was not achieved, further steps were initiated: either ACE-inhibitors or -blockers were added, in a third step the Felodipindose was increased to 100 mg and in a further step the doses of ACE-inhibitors or -blockers were doubled. If target pressure was still not achieved, a diuretic was added. Furthermore half of the patients in all groups received either placebo or 75 mg acetyl-salicylic acid.

To prevent cardiovascular events the best benefit was shown, when a diastolic pressure of 82,6 mm Hg was reached. Acetyl-salicylic acid showed a further benefit in preventing myocardial infarction, but not in preventing strokes.

Einleitung

Obwohl kein Zweifel besteht, daß die Behandlung der Hochdruckkrankheit die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst, herrschen Zweifel darüber, wie hoch der ideale Zielblutdruck von zu behandelnden Hypertonikern sein sollte. Speziell bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und funktionellen Stenosen wurde immer wieder diskutiert, ob eine zu starke Blutdrucksenkung die Organperfusion peripher der Stenose gefährden könnte. Darüber hinaus ist unbekannt, ob Hochdruckkranke von einer zusätzlichen Gabe von Acetyl-Salizylsäure profitieren, oder ob durch einen allfällig mangelhaft eingestellten Hypertonus das cerebrale Blutungsrisiko sogar ungünstig beeinflusst werden könnte.

In einer weltweiten Studie mit rund 19 000 Patienten sollten die hier angesprochenen Fragen untersucht werden.

Design der Studie

18 790 Patienten wurden in 3 Blutdruckzielgruppen randomisiert, eine mit einem diastolischen Blutdruck kleiner 90 mm Hg, eine mit einem Zielblutdruck diastolisch kleiner 85 mm Hg und eine mit einem diastolischen Zielblutdruck von kleiner 80 mm Hg, diese jeweiligen Gruppen wurden nochmals in 2 Untergruppen aufgeschlüsselt: Je eine mit der zusätzlichen Gabe von 75 mg Acetyl-Salizylsäure und einer die stattdessen Placebo erhielt. Die Größe der Studie ließ zu, daß immerhin in jeder der sechs Gruppen mehr als 3000 Patienten untersucht wurden, der Follow-up war im Mittel 3,8 Jahre (minimal 3,3 bis maximal 4,9 Jahre).

Zur Blutdrucksenkung wurden folgende Medikamente verwendet:

Basismedikation für alle Patienten war: Felodipin 5 mg/die.

In einem 2. Schritt wurden bei nicht erreichtem Zielblutdruck wahlweise ACE-Hemmer oder Betablocker verabreicht. Im 3. Schritt wurde die Felodipindosis auf 10 mg 1 × täglich gesteigert, im 4. Schritt wurde entweder der ACE-Hemmer oder der Betablocker verdoppelt und im 5. Schritt wurde eventuell ein Hydrochlorothiazid verabreicht.

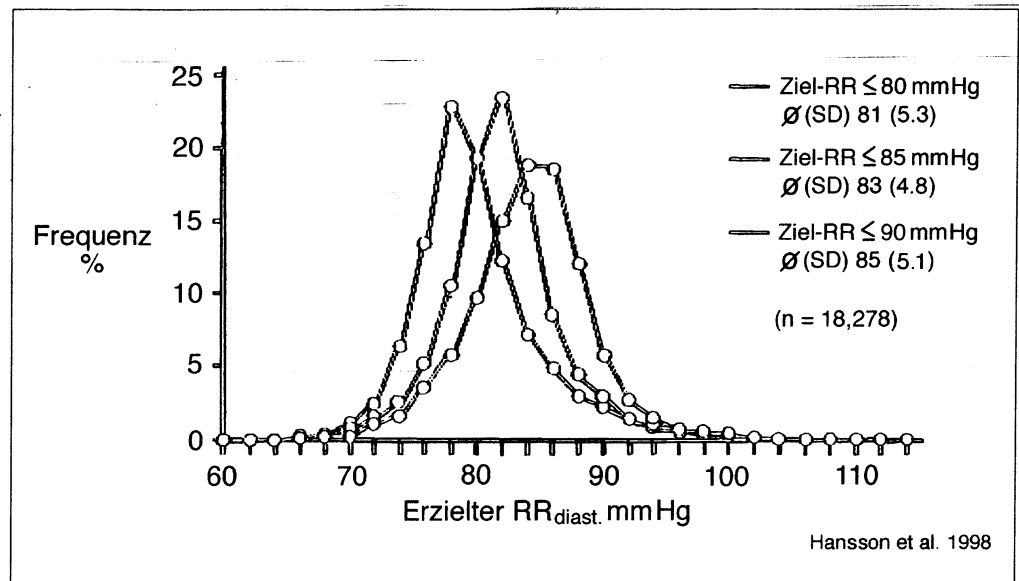


Abb. 1. Verteilung des $RR_{diast.}$ in den drei Ziel-RR-Gruppen.

Resultate

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, hatten am Ende der Studie noch immer 77% der Patienten Felodipin als Basismedikation, rund 40% einen ACE-Hemmer, rund 28% einen Betablocker und rund 20% ein Diureticum.

Wie zu erwarten, war in den Zielgruppen von 85 und 80 mmHg ein etwas höherer Verbrauch von ACE-Hemmern bzw. Betablockern und Diuretica zu beobachten, als in der diastolischen Zielgruppe von 90 mmHg.

Wie in Abbildung 1 zu sehen, war der Unterschied zwischen den einzelnen Zielgruppen nicht ganz die gewünschten 5 mmHg, sondern die Zielgruppen unterschieden sich nur durch rund 2 mmHg.

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, fand sich bei allen Endpunkten (nämlich größere kardiovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität und totale Mortalität) zwischen den Zielgruppen wenig Unterschied, lediglich bei den Myokardinfarkten ergab sich ein Trend zu einer reduzierten Myokardinfarkthäufigkeit bei scharfer Blutruckeinstellung (3,6 pro 1000 Patientenjahre in der Gruppe kleiner 90 mmHg, 2,6 für die Zielgruppe kleiner 80 mmHg, $P < 0,05$).

Bei der Subgruppenanalyse für Diabetiker, die naturgemäß wesentlich höhere kardiovaskuläre Komplikationsraten aufweisen, ergaben sich hoch signifikante Unterschiede für alle kardiovaskulären Ereignisse (24,4 pro 1000 Patientenjahre in der Zielgruppe < 90 mmHg vs. 11,8/1000 in der Zielgruppe < 80 mmHg, $p < 0,005$), ähnliche Reduktionen wurden auch für die kardiovaskuläre Mortalität beobachtet (11,1 Todesfälle/1000 in der Zielgruppe Eine mathematische Modellierung des optimalen Zielblutdruckes ergab die geringste kardiovaskuläre Mortalität bei einem systolischen Blutdruck von 138,8 mmHg und einem diastolischen Blutdruck von 86,5 mmHg.

Diskussion

Interpretation und Auswertung der HOT-Studie wurde durch die Tatsache erschwert, daß die Mortalitätsraten in der Gesamtstudie deutlich niedriger waren, als vorher angenommen wurde, und daß die Unterschiede des erreichten Blutdrucks in den einzelnen Zielgruppen wesentlich geringer waren, als erwartet. Dies führte auch dazu, daß die Follow-up Periode auf 3,8 Jahre anstelle

der ursprünglich geplanten 2,5 Jahre ausgedehnt werden mußte.

Äußerst positiv in der Studie ist die Tatsache, daß nur eine verhältnismäßig kleine Zahl von Patienten, nämlich insgesamt nur rund 500 Patienten dem Follow-up verloren gingen. Bekanntlich waren auch wesentlich kleinere Studien in der Vergangenheit deswegen nicht interpretierbar, weil zu viele Patienten im Laufe der Studie auschieden.

Die niedrige Gesamtmortalität ist wahrscheinlich auf die intensive Blutdrucksenkung in dieser Studie von mehr als 20 mmHg diastolisch in jeder der Subgruppen zurückzuführen. Insgesamt können offensichtlich bei intensiver Blutdrucksenkung zwischen 5 und 10 kardiovaskuläre Ereignisse/1000 Behandlungsjahren verhindert werden.

Bei einer Senkung des Blutdrucks unter 140/90 hinaus wird sehr wenig weiterer Nutzen erzielt. Es entstehen allerdings keine negativen Auswirkungen für den Patienten.

Besonders relevant sind die Ergebnisse in der Subgruppenanalyse der Diabetiker (mehr als 3000 Patienten), da in dieser Subgruppe kardiovaskuläre Komplikationen 2–3× häufiger auftreten. Hier zeigte sich ein klarer Benefit mit zunehmender Behandlungsintensität.

So traten in der Subgruppe bei Patienten, bei denen der Zielblutdruck kleiner 80 mmHg war, nur ca. die Hälfte der Komplikationen auf, verglichen mit der Subgruppe, bei der das Behandlungsziel kleiner 90 mmHg war (24,4 Ereignisse pro 1000 Patientenjahre in der Gruppe kleiner 90 mmHg, 11,9 Ereignisse pro 1000 Patientenjahre in der Subgruppe kleiner 80 mmHg!).

Tab. 1. Zielgruppe: diastolischer Blutdruck.

	< 90 mmHg	< 85 mmHg	≤ 80 mmHg
Felodipin (%)	77	78	79
ACE-Hemmer (%)	25	28	32
β -Blocker (%)	35	42	45
Diuretika (%)	19	22	24

		Ereignisse/1000 Patientenjahre	
Alle kardiovaskulären Ereignisse (MI und Schlaganfall)	< 90 mm Hg	9,9	p for trend = 0,50 (n.s.)
	< 85 mm Hg	10,0	
	< 80 mm Hg	9,3	
Alle Myokardinfarkte	< 90 mm Hg	3,6	p for trend = 0,05
	< 85 mm Hg	2,7	
	< 80 mm Hg	2,6	
Alle Schlaganfälle	< 90 mm Hg	4,0	n. s.
	< 85 mm Hg	4,7	
	< 80 mm Hg	3,8	
Kardiovaskuläre Mortalität	< 90 mm Hg	3,7	n. s.
	< 85 mm Hg	3,8	
	< 80 mm Hg	4,1	

Tab. 2. Endpunkte.

Wirkung der zusätzlichen Verabreichung von Acetyl-Salizylsäure

Die Hälfte der ca. 19 000 Patienten erhielten 75 mg Acetyl-Salizylsäure, die andere Hälfte stattdessen Placebo. Die Ergebnisse zeigen ganz klar, daß bei behandelten Hochdruckkranken durch die zusätzliche Gabe von Acetyl-Salizylsäure tödliche und nicht tödliche Herzinfarkte um weitere 36 % reduziert werden können.

Die Schlaganfallrate wurde zwar nicht reduziert, es kam jedoch auch nicht zu einer erhöhten Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen, sodaß auch bei der Auswertung von größeren kardiovaskulären Ereignissen diese um ca. 15 % reduziert werden konnten. Erwartungsgemäß waren Blutungskomplikationen in der Acetyl-Salizylsäure-Gruppe doppelt so häufig, was v. a. gastrointestinale und nasale Blutungen betraf. Cerebrale Blutungen in beiden Gruppen waren ident.

Diese erhöhte Blutungsinzidenz führte jedoch nicht zu einem Anstieg von tödlichen Blutungen (insgesamt 14 tödliche Blutungen bei 9399 Patienten in der Acetyl-Salizylsäure-Gruppe und insgesamt 16 tödliche Blutungen bei 9991 Patienten, die Placebo erhielten).

Es war nicht Ziel der HOT-Studie, Calciumantagonisten mit anderen Antihypertensiva als Basismedikation zu vergleichen, daher kann nicht darüber entschieden werden, ob eine andere Basismedikation vielleicht noch günstigere Effekte gebracht hätte. Die Studie zeigt jedoch, daß Calciumantagonisten sichere und besonders wirksame Antihypertensiva sind.

Die einzige Kontraindikation, nämlich die instabile Angina oder Präinfarktangina, wird durch die HOT-Studie nicht berührt, da diese Frage nicht untersucht wurde. Es scheint sicher rationell, bei dieser Krankheit weiterhin Vorsicht walten zu lassen, da hier jede (auch wenn nicht meßbare) zusätzliche sympathische Stimulation vermieden werden soll.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der HOT-Studie hat sich aus einer Substudie an 922 Patienten (30) ergeben. In dieser Studie zeigte sich, daß das subjektive Befinden in der Zielgruppe mit dem niedrigsten Blutdruck deutlich niedriger war als in den anderen Gruppen, obwohl hier mehr Medikamente verwendet wurden.

Österreich hat insgesamt 628 Patienten in die HOT-Studie eingebracht, die in 60 Prüfzentren untersucht wurden. Eine Analyse dieser Patienten getrennt ist nicht sinnvoll, es lassen sich jedoch einige interessante Aspekte bezüglich Medikamentenanwendung im internationalen Vergleich herauslesen.

In der HOT-Studie weltweit waren 52 % der Patienten vorher unbehandelt, in Österreich nur 38 %. Felodipin wurde am Ende der Studie weltweit bei 78 % der Patienten, in Österreich bei 76 % der Patienten verabreicht. Der ACE-Hemmer-Verbrauch in der HOT-Studie weltweit stieg von initial 19 auf 41 %, in Österreich sogar von 8 auf

41 %. Der Betablocker-Verbrauch in der HOT-Studie weltweit stieg von initial 14 auf 28 %, in Österreich von 13 auf 16 %. Daraus läßt sich ablesen, daß die österreichischen Ärzte im Verbrauch der ACE-Hemmer zum internationalen Trend aufgeschlossen haben. Dies ist sicher eine Folge der in den letzten Jahren publizierten Studien über die kardioprotektive Wirkung der ACE-Hemmer bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz.

Interessant ist auch eine Analyse der Kosten der Verhinderung eines kardiovaskulären Ereignisses (Schlaganfall bzw. Herzinfarkt): Unter der Annahme von 4 verhinderten Ereignissen/1000 Patientenjahren (aus den letzten Calciumantagonisten-Studien) und Medikamentenkosten von Felodipin von ATS 7,40 pro Tag kostet die Verhinderung eines Ereignisses rund 675 000 ATS. Bei Verwendung der weiteren, teilweise teureren Medikamente aus den Substanzgruppen ACE-Hemmer und hochselektive β -1 Rezeptorblocker würde sich diese Summe verdoppeln bzw. bei einer Dreierkombination sogar nahezu verdreifachen. Angesichts dieser Zahlen scheint die zusätzliche Gabe von Acetyl-Salizylsäure auch aus ökonomischer Sicht besonders relevant.

Schlußfolgerungen

Insgesamt hat die HOT-Studie gezeigt, daß bei intensiver Senkung des Blutdruckes eine erfreulich niedrige Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen zu beobachten ist, wobei im klinischen Alltag das Phänomen der „J-Kurve“ nicht zu beobachten ist.

Nachdem in der Praxis üblicherweise nur ca. 30 % der Patienten den Blutdruckzielwert von 140/90 erreichen und die anderen 70 % der Hochdruckkranken ungenügend eingestellt sind, zeigt die HOT-Studie, daß es möglich und wichtig ist, nahezu normotensive Werte bei der Blutdruckeinstellung zu erreichen.

Langwirksame Calciumantagonisten scheinen für diesen Zweck ebenso gut geeignet wie andere Antihypertensiva. Es wurden bei dieser Studie auch Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt, mit Angina pectoris, vorangegangenen Schlaganfall inkludiert und eine Subgruppe von immerhin 1500 Patienten waren Diabetiker mit bekanntem hohem kardiovaskulärem Risiko. Gerade in dieser Gruppe zeigte sich ein besonders guter Effekt bei intensiver Blutdrucksenkung mit dem Calciumantagonisten Felodipin.

Eine Konsequenz der HOT-Studie ist eine gute, vor allem motivierende Betreuung des Hypertoniepatienten durch den Arzt. Compliance läßt sich mit möglichst guter Verträglichkeit der Präparate und möglichst wenig einzunehmenden Substanzen verbessern. Einen Fortschritt diesbezüglich stellen auch die A II-Blocker dar.

Nach der HOT-Studie scheint es zudem sicher sinnvoll, jeden Hochdruckkranken mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bei Beachtung der Kontraindikationen **und bei guter Blutdruckeinstellung** zusätzlich mit Acetyl-Salizylsäure zu behandeln.

Die österreichischen Ärzte der HOT-Studie waren:

Dr. *Altenaichinger Manfred*, Liezen
 Dr. *Angermayer Gerhard*, Krems
 Dr. *Auer Erich*, Oberndorf
 Dr. *Binder Walter*, Sierning
 Dr. *Brandstetter Johannes*, Steyr
 Dr. *Dünser Hubert*, Feldkirch
 Dr. *Egger Norbert*, Schwaz
 Dr. *Fachelmann Anton*, Steyr
 Dr. *Gruber Franz*, Baden
 Dr. *Habeler Gerhard*, Wr. Neustadt
 Dr. *Harpf Hans*, Graz
 Dr. *Höllick Horst*, Neumark/Ybbs
 Dr. *Kann Viktor*, Graz
 Dr. *Kovacic Michael*, Laakirchen
 Dr. *Kufner Peter*, Innsbruck
 Dr. *Lawitschka Josef*, Wien
 Dr. *Mahr Friedrich*, Graz
 Dr. *Ambros Otto*, Wien
 Dr. *Artner Erich*, Neufeld/Leitha
 Dr. *Ayad Sami Zaki*, Wien
 Dr. *Bümel Wolfgang*, Salzburg
 Dr. *Delpin Werner*, Knittelfeld
 Dr. *Eckhard Christoph*, Brun/Geb.
 Dr. *Erath Michael*, Villach
 Dr. *Gaube Winfried*, Spiegelberg
 Dr. *Gunnesch Wolfgang*, Linz
 Dr. *Hengl Wolfgang*, Kufstein
 Dr. *Hauser Hermann*, Gänserndorf
 Dr. *Hybasek Wilhelm*, Mürzzuschlag
 Dr. *Koller Gottfried*, Laakirchen
 Dr. *Kreissl Rudolf*, St. Pölten
 Dr. *Kuschankambiz*, Wien
 Dr. *Ludwig Roland*, Steyr
 Dr. *Marks Wolfgang*, Linz
 Dr. *Menzik Walter*, Schwechat
 Dr. *Müller Martin*, Wien
 Dr. *Weigensammer H.*, Himberg
 Dr. *Prager Heinz*, Klagenfurt
 Dr. *Preusser Reinhard*, Wien
 Dr. *Riehs Manfred*, Graz
 Dr. *Schättle Peter*, Tulln
 Dr. *Schlederer Manfred*, Lofer
 Dr. *Schwarz Peter*, Eggelsberg
 Dr. *Sonnleitner Wolfgang*, Nettingsdorf
 Dr. *Taheri Rouhollah*, Knittelfeld
 Dr. *Waltenberger Helmut*, Attnang
 Dr. *Windsor-Topolski A.*, Breitenfurt
 Dr. *Mühlberghuber Peter*, Mattighofen
 Dr. *Egger N.*, Himberg
 Dr. *Perfler Ludwig*, Haid
 Dr. *Pressl Harald*, Wolfsberg
 Dr. *Recek Iva*, Wien
 Dr. *Sapinsky Herbert*, Innsbruck
 Dr. *Scherz Karl*, Bad Vöslau
 Dr. *Schmotz Peter*, Neulengbach
 Dr. *Seeleitner Josef*, Salzburg
 Doz. Dr. *Stanek Brigitte*, Wien
 Dr. *Thelesklaf Hermann*, Admont
 Dr. *Watzinger Herbert*, Graz
 Dr. *Zinnagl Andreas*, Klein-Pöchlarn

Literatur

- (1) Alderman, MH, Ooi WL, Madhavan S, Cohen H. Treatment-induced blood pressure reduction and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1989; 262:920-24.
- (2) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. 1: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81-106.
- (3) Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research, vol 2. The design and analysis of cohort data. Lyon: IARC, 1987.

- (4) Collins R, Peto R, MacMahon S, 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; 335:827-38.
- (5) Collins R, Peto R. Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 1156-64.
- (6) Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; i:581-84.
- (7) Dahlöf B, Lindholm L, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-85.
- (8) Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective Randomized Open Blinded End-point (PROBE) Study: a novel design for intervention trials. *Blood Press* 1992; 1:113-19.
- (9) Hansson L, Zanchetti A, for the HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment Study (the HOT Study). *Blood Press* 1993; 2:62-68.
- (10) Hansson L. The benefits of lowering elevated blood pressure: a critical review of studies of cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:537-44.
- (11) Hansson L. How far should blood pressure be lowered? What is the role of the J-curve? *Am J Hypertens* 1990; 3:726-29.
- (12) Hansson L, Zanchetti A for the HOT study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press* 1997; 6:313-17.
- (13) Hansson L, Zanchetti A for the HOT study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month data on blood pressure and tolerability, with special reference to age and gender. *Blood Press* 1995; 4:313-19.
- (14) Hennekens CH, Bruining JE, Sandercock P, Collins R, Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 80:749-56.
- (15) Hansson L, Zanchetti A for the HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study-Patient characteristics: randomization, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood Press* 1994; 3:322-27.
- (16) Isles CG, Walter LM, Beevers GD, et al. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1990; 3:726-29.
- (17) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern. Med* 1997; 157:2413-46.
- (18) Lindholm L, Ejlertson G, Schersten B. High risk of cerebrocardiovascular morbidity in well treated male hypertensives: a retrospective study of 40-59-year-old hypertensives in a Swedish primary care district. *Acta Med Scand* 1984; 216:251-59.
- (19) Lithell H, Berglund L. Validation of an oscillometric blood pressure measuring device: a substudy of the HOT Study. *Blood Press* (in press).
- (20) Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana C, Zanchetti A. Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349:454-57.
- (21) Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. The MRC Mild Hypertension Trial: some subgroup results. In: Strasser T, Gauten D, eds. *Mild hypertension: from drug trials to practice*. New York: Raven Press, 1987; pp 9-20.
- (22) O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 2):S43-S 62.
- (23) Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296:313-16.
- (24) Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975; 31:103-15.
- (25) Rose GA, Balckbrun H, Gillum RF, Prineas RJ. Classification of the electrocardiogram for population studies. In: Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ, eds. *Cardiovascular survey methods*. Geneva: WHO, 1982, 123-43.
- (26) Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK, Pennert K, Berglund G. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension: results from the Primary Prevention Trial in Göteborg, Sweden. *JAMA* 1987; 258:1768-76.
- (27) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *M Engl J Med* 1989; 321:129-35.
- (28) Steward IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979; i:861-65.
- (29) The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and factors in a randomised trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: The International Prospective Primary Prevention Study in Hypertensives (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 36:379-92.
- (30) The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338:1345-49.
- (31) Wiklund I, Halling K, RydenBergsten T, Fletcher A on behalf of the HOT Study Group. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Blood Press* 1997; 6:357-64.
- (32) Zanchetti A, Amery A, Berglund G, et al. Clinical round table: how much should blood pressure be lowered? The problem of the J-shaped curve. *J Hypertens* 1989; 7 (suppl 6):S338-48.
- (33) Zanchetti A. To what level should blood pressure be brought by antihypertensive treatment? *High Blood Press* 1992; 1:197-200.