

# Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

## What Blood Pressure Goal in Type-2 Diabetes? Update 2011

P. M. Nilsson

## Gibt es neben der Prähypertonie auch ein Vorstadium der chronischen Niereninsuffizienz (Prä-CKD)?

W. Ribitsch, A. R. Rosenkranz

## Ist das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herz- frequenz der beste Prädiktor für Morbidität und Mortalität?

K. Stoschitzky

## RUBRIKEN

## Gemeinsame Jahrestagung – 4. und 5. November 2011, Gmunden: Abstracts der hypertensiologischen Präsentationen

## Arzt und Recht: Internetwebung von Ärzten: Was dürfen Sie und was nicht?

M. Ploier, S. Prinzing

## Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

## Aktuelles: Zentraler Blutdruck in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM): Zusammen- hang mit der linksventrikulären Masse

T. Weber

## Hypertension News-Screen

## Aktuelles: Herzfrequenzsenkung und Lebensqualitäts- verbesserung beim Hypertoniker

M. Zehetgruber

## Pharma-News

## Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie

[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus



Member of the



[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031106M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

# Mit dualer Kraft!



**EZETROL®**  
(Ezetimib)

**INEGY®**  
(Ezetimib/Simvastatin)

#### **EZETROL®**

ist mit folgender Regel (hellgelber Bereich RE2) verschreibbar:  
Sekundärprävention bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulären Risiko in Kombination mit Statinen, wenn der LDL-Wert unter bestehender Statintherapie höher als 113mg/dl liegt, um einen LDL-Zielwert von 100mg/dl zu erreichen und zu halten.



#### **INEGY®**

ist leicht mit folgender Regel (hellgelber Bereich RE2) verschreibbar:  
Sekundärprävention bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulären Risiko, wenn der LDL-Wert unter bestehender Statintherapie höher als 113mg/dl liegt, um einen LDL-Zielwert von  $\leq 100$ mg/dl zu erreichen und zu halten.



Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
EURO PLAZA Gebäude G, 5. Stock  
Am Euro Platz 2  
A-1120 Wien

® Registered Trademark  
© Urheberrechtlich geschützt für Merck Sharp & Dohme Corp., ein Unternehmen von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.  
10-2011-EZT-2010-AT-5040-J, Erstellt: Oktober 2010

Vor Verschreibung eines der erwähnten Arzneimittel beachten Sie bitte die vollständige, aktuelle Fachinformation.  
Fachkurzinformation siehe Seite 20

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Editorial</b>                                                                                                               |    |
| J. Slany                                                                                                                       | 5  |
| <b>Brief des Präsidenten</b>                                                                                                   |    |
| B. Watschinger                                                                                                                 | 7  |
| <b>What Blood Pressure Goal in Type-2 Diabetes? Update 2011</b>                                                                |    |
| P. M. Nilsson                                                                                                                  | 9  |
| <b>Gibt es neben der Prähypertonie auch ein Vorstadium der chronischen Niereninsuffizienz (Prä-CKD)?</b>                       |    |
| W. Ribitsch, A. R. Rosenkranz                                                                                                  | 16 |
| <b>Ist das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz der beste Prädiktor für Morbidität und Mortalität?</b>     |    |
| K. Stoschitzky                                                                                                                 | 22 |
| <b>RUBRIKEN</b>                                                                                                                |    |
| <b>Gemeinsame Jahrestagung – 4. und 5. November 2011, Gmunden</b>                                                              |    |
| <b>Abstracts der hypertensiologischen Präsentationen</b>                                                                       | 28 |
| <b>Arzt und Recht</b>                                                                                                          |    |
| <b>Internetwerbung von Ärzten: Was dürfen Sie und was nicht?</b>                                                               |    |
| M. Ploier, S. Prinzingner                                                                                                      | 33 |
| <b>Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)</b>                     | 37 |
| <b>Aktuelles</b>                                                                                                               |    |
| <b>Zentraler Blutdruck in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM): Zusammenhang mit der linksventrikulären Masse</b> |    |
| T. Weber                                                                                                                       | 40 |
| <b>Hypertension News-Screen</b>                                                                                                | 44 |
| <b>Aktuelles</b>                                                                                                               |    |
| <b>Herzfrequenzsenkung und Lebensqualitätsverbesserung beim Hypertoniker</b>                                                   |    |
| M. Zehetgruber                                                                                                                 | 48 |
| <b>Pharma-News</b>                                                                                                             | 54 |
| <b>Instructions for Authors / Impressum</b>                                                                                    | 47 |

**Unteres Bild:** Stephen Hales. Englischer Naturforscher, \* 17. 9. 1677 Bekesbourne, Kent, † 4. 1. 1761 Teddington, Middlesex. 1706 erste Experimente zur Blutdruckmessung bei Hunden, später auch bei Pferden. Quelle: en.wikipedia.org. Public Domain.

## Editorial Board 2011:

Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany, Wien (Editor in Chief)

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel, Feldkirch  
 Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, Wels  
 Dr. Bernhard Fürthauer, Maishofen  
 OA Dr. Peter Grüner, Salzburg  
 Univ.-Prof. Dr. Gerhart Hitzenberger, Wien  
 Prim. Univ.-Prof. Dr. Gert Johann Mayer, Innsbruck  
 Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans Joachim Nesser, Linz  
 Dr. Paul Pavcek, Weiz

Prim. Univ.-Prof. Dr. Max Pichler, Salzburg  
 Prof. Dr. Heidemarie Pilz, Wien  
 Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Graz  
 Univ.-Doz. Dr. Kurt Stoschitzky, Graz  
 OA Dr. Manfred Wallner, Wels  
 Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger, Wien  
 Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Graz



# 3-fache Power gegen Hypertonie!

Stärke, Ausdauer **PLUS** Verträglichkeit.



# Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Ich freue mich, Ihnen diesmal ein Heft vorstellen zu dürfen, in dem es uns gelungen ist, einen Beitrag von **Peter Nilsson** zu veröffentlichen. Nilsson ist den Hochdruckspezialisten unter Ihnen bestens bekannt als derzeitiger Sekretär der European Society of Hypertension, Autor einer schier unübersehbaren Zahl von wissenschaftlichen Artikeln zu Hypertonie und Diabetes und Mitautor der Guidelines der ESH/ESC. Er legt in seiner eleganten Publikation die derzeitige Evidenz für die Blutdrucksenkung und die Zielwerte bei Diabetikern dar. In weiteren, gut recherchierten Beiträgen gehen **Ribitsch** und **Rosenkranz** der Frage nach, ob es nicht nur eine Prähypertonie, sondern auch eine Präniereninsuffizienz als Vorstufe zur CKD gibt, und **Stoschitzky** stellt Überlegungen an, ob sich das Produkt aus systolischem Druck und Ruheherzfrequenz als einfacher und umfassender Prognoseparameter eignet. Hohe Herzfrequenz hat sich in den vergangenen Jahren als unabhängiger Risikofaktor neben hohem systolischem Druck herausgestellt. In der Kardiologie ist das Druckfrequenzprodukt seit Langem ein etablierter Parameter zur Charakterisierung des myokardialen Sauerstoffbedarfs.

Weiters finden Sie in dieser Ausgabe die hypertensiologischen Abstracts der gemeinsamen Jahrestagung der ÖGH und ÖGN. Abgerundet wird der Themenkreis durch einen juristischen Beitrag, was bei der Erstellung einer Homepage durch den Arzt zu beachten ist.

Erfreuliches ist auch vom Verlag zu berichten, der neben den gewohnten Features des *Journals für Hypertonie* Online nun auch die aktuellen Versionen des Journals als Gesamt-PDF zum Download, Archivieren und Lesen auf Tablet-PC oder e-book anbieten kann: Unter

<http://www.kup.at/download/hypertonie.html>

finden Sie die komplette Zeitschrift zum Lesen, wo immer Sie gerade sind (Benutzername: hypertonie; Passwort: hypertonie). Einen Überblick über den Inhalt bietet der neue Service für Smartphones:

<http://www.kup.at/hypertonie/mobile/>

Ab sofort können Sie sich auf Ihrem Smartphone stets aktuell über die Inhalte der Ausgaben des *Journals für Hypertonie* informieren!

Zuletzt noch einmal Informationen zu unserem „Jahresregenten“ Stephen Hales, dem Entdecker des Blutdrucks. In seinen späteren Jahren wurde er ein Pionier der öffentlichen Gesundheit. Er entwickelte Windmühlen, die in Gefängnissen, Spitälern und Schiffen der Royal Navy installiert wurden, um faule Luft abzusaugen, in der Hoffnung, damit Typhusepidemien eindämmen zu können. Er kämpfte gegen Alkoholdestillate und war wesentlich verantwortlich für den Erlass der „gin laws“ 1757. Als er 1761 starb, schrieb John Wesley: „*How well did science and religion agree in this man of sound understanding*“.

Eine angeregte Lektüre wünscht Ihnen

Ihr  
J. Slany



Prof. Dr. Jörg Slany



*dual & stoffwechselneutral  
ins Blutdruckziel* ●

***Cenipres®***  
1 Tablette täglich  gegen Hypertonie

**green box**  
kassen frei

 Gebro Pharma

# Brief des Präsidenten

Es ist mir ein persönliches Bedürfnis, dieses Jahr nicht ohne den Dank der Gesellschaft an unseren Editor Jörg Slany ausklingen zu lassen. Durch seine außerordentliche Aktivität und Umtriebigkeit und seinen wissenschaftlichen Weitblick ist es ihm gelungen, das *Journal für Hypertonie* zu einer national und international anerkannten Fachzeitschrift zu machen. Dies beweist die hohe Qualität der von ihm zur Publikation ausgewählten Artikel, die Tatsache, dass international anerkannte Experten auf dem Gebiet der Hypertensiologie Beiträge in unserem Journal publizieren (wie z. B. in dieser Ausgabe Peter Nilsson) und die vielen positiven Kommentare aus der Kollegenschaft.

Viele von Ihnen wird es überraschen, dass unser immer so jugendlicher Editor und Past President der Gesellschaft heuer seinen 70. Geburtstag gefeiert hat. Dazu möchten wir nochmals herzlichst gratulieren. Während des Hochdruck-Diplomkurses am Attersee im Mai hatten einige von Ihnen ja persönlich die Gelegenheit, Glückwünsche zu überbringen.

Die Diplomfortbildung der Gesellschaft nimmt eine erfreuliche Entwicklung. Nach bereits 3 erfolgreichen Basiskursen wird im nächsten Jahr ein Fortgeschrittenenkurs in Saalfelden sowie erneut ein Basiskurs am Attersee stattfinden. Es freut mich ganz besonders, dass heuer bereits die ersten Hochdruckdiplome verliehen werden können.

Die Fortbildungsaktivitäten der ÖGH wurden auch durch eine Reihe von Vortragsveranstaltungen zum Thema Hypertonie in den Bundesländern verstärkt.

Auch bei neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der Hypertonie war die Gesellschaft 2011 aktiv. Die positiven Berichte über die renale Sympathikusdenervierung und die Verfügbarkeit der Methode an einigen österreichischen Zentren hat die ÖGH bewogen, ein nationales Register (TREND-Register) zu etablieren. Erfreulicherweise teilen alle Zentren das Interesse am gemeinsamen Erfahrungsaustausch und nehmen aktiv an diesem Projekt der ÖGH teil.

Nach diesen positiven Nachrichten aus dem Jahr 2011 darf ich Ihnen noch einen erfolgreichen Jahresausklang wünschen und lade Sie herzlichst ein, das Thema Hypertonie hoffentlich bereits als Mitglied der Gesellschaft auch im kommenden Jahr weiterzutragen und aktiv an den Fortbildungen und Projekten der Gesellschaft teilzunehmen.

Ihr

*Bruno Watschinger*

*Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie*



Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger

DER STOFF, DER  
SICH AUSZAHLT!



Die Beibehaltung der „freien Verschreibbarkeit“ ist aufgrund der 59%igen<sup>1</sup> bzw. 65%igen<sup>2</sup> Preissenkung (auf Generika-Niveau<sup>3</sup>) garantiert. Dies ermöglicht auch zukünftig eine kontinuierliche Versorgung der Patienten mit Zanidip® und bewahrt so die Therapie- und Einnahmetreue der Patienten - ohne möglichen Präparatewechsel und damit eventuell verbundener Aufklärung. Eine kostengünstige Verordnung gemäß „Ökonomieprinzip“ ist somit gesichert!

# What Blood Pressure Goal in Type-2 Diabetes? Update 2011

P M Nilsson

**Abstract:** Hypertension in diabetes is a well-known risk factor for cardiovascular diseases that should be taken seriously. Observational studies have shown a more or less linear relationship between systolic blood pressure levels and risk, but this does not correspond with the outcome results of intervention trials to lower blood pressure. In fact, tight blood pressure control has only been shown to be of general benefit in the range of 130–135 mmHg systolic blood pressure, but not below except for stroke prevention. On the other hand, there might even exist an increased risk for coronary heart disease events and cardiovascular mortality at lower ranges based on data from observational studies. This fact, in combination with the increased costs and risk of serious adverse events, cautions clinicians not to lower systolic blood pressure too much in susceptible patients with longer diabetes duration, more comorbidities, and in older age groups. However, we should not lose sight of the challenge that still around half of all patients with type-2 diabetes are not even below the desired minimum goal of 140 mmHg systolic blood pressure. This calls for improved actions to control

blood pressure as part of a general strategy to counteract all cardiovascular risk factors in patients with type-2 diabetes. The higher the risk, the more ambitious should be the approach to screen, detect, treat, and monitor these risk factors.

**Key words:** blood pressure, diabetes, guideline, hypertension, meta-analysis

**Kurzfassung: Welcher Blutdruckzielwert ist bei Diabetes mellitus Typ 2 anzustreben? Update 2011.** Arterieller Hochdruck ist bei Diabetes ein allseits bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und sollte sehr ernst genommen werden. Beobachtungsstudien haben eine mehr oder weniger lineare Beziehung zwischen systolischem Blutdruckniveau und Risiko gezeigt, doch die Ergebnisse von Interventionsstudien zur Senkung des Blutdrucks entsprechen nicht diesen Beobachtungen. Tatsächlich hat eine strikte Blutdruckkontrolle nur bis zu einem Bereich von 130–135 mmHg systolisch einen generellen Nutzen gezeigt, nicht jedoch darunter,

ausgenommen für die Vorbeugung gegen Schlaganfall. Andererseits weisen Daten von Beobachtungsstudien darauf hin, dass bei tieferen Druckwerten sogar ein erhöhtes Risiko für koronare Ereignisse und kardiovaskuläre Mortalität bestehen könnte. Dieser Umstand, zusammen mit vermehrten Kosten und erhöhtem Risiko für ernste Nebenwirkungen, sollte Kliniker zurückhalten, bei gefährdeten Patienten mit langer Diabetesdauer, vielen Komorbiditäten und höherem Alter den Blutdruck zu tief zu senken. Wir sollten indessen nicht die Herausforderung übersehen, dass immer noch etwa die Hälfte der Typ-2-Diabetes-Patienten nicht einmal das Minimalziel von 140 mmHg systolisch erreicht. Das ruft nach besseren Strategien der Blutdruckkontrolle als Teil des generellen Managements, bei Typ-2-Diabetikern alle kardiovaskulären Risikofaktoren zu bekämpfen. Je höher das Risiko ist, umso ambitionierter sollten Screening, Entdeckung, Behandlung und Monitoring dieser Risikofaktoren erfolgen. **J Hypertonie 2011; 15 (4): 9–14.**

**Schlüsselwörter:** Blutdruck, Diabetes, Leitlinie, Hypertonie, Metaanalyse

## ■ Introduction

In 1921, the Austrian physician, Karl Hitzengerger (Figure 1), was one of the first to describe the association between elevated blood pressure (BP) and disturbances of glucose metabolism in the finding of hyperglycemia in patients with hypertension based on observations in his clinic in Vienna [1]. This skillful observation has thereafter been repeatedly confirmed in numerous studies describing patients with established type-2 diabetes or in various states of pre-diabetes, or the so-called metabolic syndrome, as reviewed [2]. Patients with type-2 diabetes run an increased



**Figure 1.** Professor Karl Hitzengerger. Reprinted with kind permission of the Archive of the University of Vienna, Signature 106.I.924.

cardiovascular risk [3] not only due to hyperglycemia, but to a cluster of other risk factors, most notably dyslipidemia, hypertension, impaired fibrinolysis, and risk of thrombosis. These risk factors should all be addressed by a strategy to reduce modifiable risk factor levels by lifestyle intervention and appropriate drug therapy, as documented in the Steno-2 study [4].

Elevated blood pressure is of special importance as observational studies have revealed a more or less linear relationship between the height of systolic blood pressure and the risk of coronary heart disease and stroke [5], which has not always been found in intervention studies. The treatment of hypertension in type-2 diabetes is thus of great importance to avoid costly complications and human suffering. The evidence-base for recommending a treatment target for blood pressure control has expanded due to the publication of several new studies and meta-analyses during recent years, which will be summarized and commented upon in this overview.

Tighter BP control in hypertensive patients with type-2 diabetes (by use of several antihypertensive drug classes versus placebo) has been documented to reduce the risk of both micro- and macrovascular disease in the UKPDS [6, 7] as well as in several other intervention studies [8–11]. Most guidelines have so far advocated a treatment target of BP < 130/80 mmHg for patients with type-2 diabetes [12–14], even the 2011 version of the „Medical Treatment Standards“ from the American Diabetes Association (ADA), although with some comments on the need of individualizing the treatment [15].

Received on September 14, 2011; accepted on September 22, 2011;  
Pre-Publishing Online on October 14, 2011

From the Department of Clinical Sciences, Lund University, University Hospital, Malmö, Sweden

**Correspondence to:** Peter M Nilsson, MD, PhD, Department of Clinical Sciences, Lund University, University Hospital, 205 02 Malmö, Sweden;  
e-mail: Peter.Nilsson@med.lu.se

However, the recent reappraisal of European guidelines in 2009 from the European Society of Hypertension (ESH) recommends that patients with diabetes should lower their SBP well below 140 mmHg without mentioning a specific lowest target [16], because the lower BP goals (< 130/80 mmHg) recommended for patients with diabetes never really had been achieved in any single large trial and are even more rarely attained in medical practice. This ESH recommendation was also based on the results in some newer trials [17, 18] and *post-hoc* analyses of high-risk hypertensive patients [19, 20], as in the ONTARGET *post-hoc* analyses [21, 22] of high-risk patients (49 % with a previous CHD and 38 % with diabetes) demonstrating a J-shaped risk curve with a nadir of around 130 mmHg for in-treatment SBP and all cardiovascular outcomes except stroke. In the VADT study, a *post-hoc* analysis showed increased cardiovascular risk associated with a lowering of the diastolic blood pressure < 70 mmHg [23].

## ■ Evidence from Studies

A summary of the most important studies from recent years and their findings is presented below.

### ACCORD-BP

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) BP trial [24] in 4733 high-risk patients with type-2 diabetes (34 % had previous CVD) analysed 2 randomly selected groups, one group assigned to intensive therapy targeting an SBP < 120 mmHg, and another group on standard therapy targeting an SBP < 140 mmHg. Mean SBP after one year was 119 mmHg and 134 mmHg, respectively, and mean follow-up was 4.7 years. The primary composite outcome was non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or death from cardiovascular causes. The study investigators found no significant difference between the 2 groups concerning the risk for the primary outcome or in risk for total mortality, with hazard ratios (HR) for intensive therapy of 0.88 (0.73–1.06;  $p = 0.2$ ) and 1.07 (0.85–1.35;  $p = 0.5$ ), respectively. However, the risk for the pre-specified secondary endpoint stroke was reduced with intensive therapy, HR 0.59 (0.39–0.89;  $p = 0.01$ ). Serious adverse events attributed to antihypertensive treatment occurred more frequently ( $p < 0.001$ ) in the intensive-therapy group – 77 of the 2362 participants (3.3 %) – compared to the standard therapy group – 30 of 2371 (1.3 %).

### INVEST

The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) was a randomized controlled trial in 22,500 patients with hypertension and coronary heart disease (CHD), with the objective to compare the effects of treatment with verapamil – trandolapril or atenolol – hydrochlorothiazide on the risk for CVD. The primary outcome was first occurrence of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, or stroke, mean follow-up was 2.7 years. A *post-hoc* observational subgroup follow-up analysis of 6400 hypertensive patients with diabetes and CHD has been presented [25], showing a higher risk for the primary endpoint with an SBP  $\geq 140$  mmHg (outcome rate 19.8 %, adjusted HR 1.46 [1.25–1.71;  $p < 0.001$ ]), and a similar risk with an SBP < 130 mmHg (outcome rate 12.7 %, adjusted HR 1.11 [0.93–1.32;  $p = 0.2$ ]), compared to usual control 130–139 mmHg as reference (outcome rate 12.6 %).

### NDR-BP

This observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR) of 12,677 patients with type-2 diabetes treated with antihypertensive drugs [26] analysed the effect of SBP levels on risks for fatal/non-fatal CHD, stroke, and CVD, when followed for 5 years from 2002–2007 after exclusion of patients with a history of heart failure. Risk curves of CHD and stroke increased progressively with higher baseline or updated mean SBP across 110–180 mmHg in a Cox regression model, and no J-shaped risk curves were seen at low SBP levels in all patients, or in 2 subgroups without ( $n = 10,304$ ) or with ( $n = 2373$ ) a history of CVD. With an updated mean SBP 110–129 mmHg (mean 123 mmHg) as reference, SBP  $\geq 140$  mmHg (mean 152 mmHg) showed an adjusted HR 1.37 (1.12–1.68) for CHD, 1.86 (1.34–2.59) for stroke and 1.44 (1.21–1.72) for CVD ( $p = 0.003$ – $< 0.001$ ), while an SBP 130–139 mmHg (mean 135 mmHg) showed a non-significant risk increase for these outcomes. Furthermore, a with baseline SBP 110–129 mmHg, a further SBP reduction from baseline to follow-up was associated with an increase in risks for CHD and CVD, adjusted HR 1.7 ( $p = 0.002$ ) compared to no further SBP reduction, although this was not seen for stroke. However, with a baseline SBP of  $\geq 130$  mmHg, strong benefits of further SBP reduction were seen with considerable risk reductions for CHD, stroke, and CVD, adjusted HR 0.5–0.7 ( $p = 0.02$ – $< 0.001$ ). Similar results have been reported in the ONTARGET *post-hoc* analysis in patients on antihypertensive treatment (38 % with diabetes) with a baseline SBP < 130 mmHg [21, 22], in which cardiovascular mortality was increased with a further SBP reduction from baseline to follow-up ( $p < 0.001$ ).

The NDR-BP results [26] are in accordance with both ACCORD-BP [24] and the *post-hoc* INVEST [25] studies showing strong benefits in CVD risk with an SBP < 140 mmHg, although no obvious difference in benefits between lower intervals in the SBP range 110–139 mmHg, though it must be taken into account that NDR-BP is an observational study. Thus, these recent studies support the reappraisal of the European guidelines aiming for an SBP well below 140 mmHg [16]. In a further analysis from the NDR study, different statistical methods were applied to illustrate the same data [27, 28]. The conclusion was that some spline statistics (graphs) are maybe not so accurate as to show the data by defined blood pressure intervals because the uncertainty at both ends of the spline curve makes it less reliable and can even be interpreted as an exaggerated graphical illustration, as used in the *post-hoc* analysis of attained blood pressure levels and coronary risk in the Treatment to New Targets (TNT) statin intervention trial [20, 29].

### ADVANCE

The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) trial [11] was a randomised controlled trial in 11,140 patients with type-2 diabetes, analysing the effect of treatment with a fixed combination of an ACE inhibitor (perindopril) and a thiazide (indapamide) compared to placebo, for the effect on micro- and macrovascular complications, with a mean follow-up of 4.3 years. The SBP was reduced to < 135 mmHg in drug-treated patients, compared with patients on placebo in whom

the SBP remained at approximately 140 mmHg. The primary endpoint was a composite of major macro- and microvascular events, defined as death from cardiovascular disease, non-fatal stroke, or myocardial infarction, and new or worsening renal or diabetic eye disease. The relative risk of the primary endpoint was reduced by 9 %, HR 0.91 (0.83–1.00;  $p = 0.04$ ). The separate reductions in macro- and microvascular events were similar but not independently significant, while HR for fatal CVD and total mortality were significant, 0.82 (0.68–0.98;  $p = 0.03$ ) and 0.86 (0.75–0.98;  $p = 0.03$ ), respectively.

The ADVANCE trial also demonstrated a reduced risk of 18 % (95-% CI: 1–32 %;  $p = 0.04$ ) for total mortality with a combination of antihypertensive drug treatment and intensive glucose control compared to placebo BP treatment and standard glucose control [30]. The SBP was reduced < 140 mmHg in the combined treatment group, with a difference in an SBP of 7 mmHg and in HbA<sub>1c</sub> of 0.6 %. Combination treatment reduced the risks of new or worsening nephropathy by 33 % (12–50 %;  $p = 0.005$ ), new onset of macroalbuminuria by 54 % (35–68 %;  $p < 0.001$ ), new onset of microalbuminuria by 26 % (17–34 %), and total mortality by 18 % (1–32 %;  $p = 0.04$ ) [30].

The effects of BP and glucose control were found to be additive in the ADVANCE trial, with no interaction between them. Similar findings of such additive combined effects have also been reported in observational data from UKPDS, the Swedish NDR, the Multiple Risk Factor Intervention Trial [3], and the Diabetes Intervention Study [31]. The UKPDS 75 publication [32] analysed outcome incidences in an adjusted Poisson model in 4320 newly detected patients with type-2 diabetes followed for 10 years, and found that those in the highest HbA<sub>1c</sub> and the SBP categories ( $\geq 8$  % and  $\geq 150$  mmHg), compared to those in the lowest category (< 6.0 % and < 130 mmHg), had a relative risk (RR) of 4.1 for fatal/non-fatal myocardial infarction (MI), 12.8 for stroke, and 16.3 for microvascular disease (retinopathy or renal failure). The NDR study [33] found that 2593 patients with type-2 diabetes on tight combined control (median HbA<sub>1c</sub> and BP 6.5 % and 130/80 mmHg), compared with 2160 patients on adverse control (median 8.1 % and 155/85 mmHg), had significantly reduced risks of fatal/non-fatal CHD and stroke when followed for a mean 5.7 years, adjusted hazard ratio 0.69 (0.55–0.86;  $p < 0.001$ ) and 0.62 (0.45–0.84;  $p < 0.001$ ), respectively. Baseline lower BMI and absence of microalbuminuria were associated with tight control. These findings in ADVANCE, UKPDS, and NDR jointly call for a multifactorial approach to improve HbA<sub>1c</sub>, BP, and other risk factors, as has been proposed in the so-called Steno-2 model [4].

## ■ Two New Meta-Analyses from 2011

It is customary to try to collect the evidence for performing a meta-analysis if a controversy exists in clinical science in order to look for results based on the bulk of evidence available. In May 2011, a new meta-analysis was published to investigate the appropriate blood pressure goal in patients with type-2 diabetes, based on extensive searches via PubMed and other databases until October 2010 [34]. Studies were included

based on patients with type-2 diabetes mellitus or impaired fasting glucose/impaired glucose tolerance that enrolled at least 100 patients with an achieved SBP of  $\leq 135$  mmHg in the intensive blood pressure control group and  $\leq 140$  mmHg in the standard blood pressure control group, had a follow-up of at least one year, and evaluated macro- or microvascular events. Finally, the authors were able to identify 13 randomized clinical trials enrolling 37,736 participants. Intensive blood pressure control was associated with a 10-% reduction in all-cause mortality, odds ratio (OR) 0.90 (95-% CI: 0.83–0.98), a 17-% reduction in stroke, and a 20-% increase in serious adverse effects, but with similar outcomes for other macro- and microvascular (cardiac, renal, and retinal) events compared with standard blood pressure control. The results were similar in a sensitivity analysis using a so-called Bayesian random effects model. More intensive blood pressure control ( $\leq 130$  mmHg) was associated with a greater reduction in stroke, but did not reduce other events.

Meta-regression analysis showed continued risk reduction for stroke to an SBP of < 120 mmHg. However, at levels of < 130 mmHg, there was also a 40-% increase in SAEs with no benefit for other outcomes.

The authors concluded that in patients with type-2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose/impaired glucose tolerance, an SBP treatment goal of 130–135 mmHg is acceptable [34].

However, with more aggressive goals (< 130 mmHg), they observed target organ heterogeneity in that the risk of stroke continued to fall, but there was no benefit regarding the risk of other macro- or microvascular (cardiac, renal, and retinal) events, and the risk of SAEs even increased. These facts underscore the importance of a balanced approach to blood pressure control in patients with type-2 diabetes.

In a second recent meta-analysis, estimates of the effects of blood pressure reduction on the risks of myocardial infarction and stroke in diabetic patients were investigated [35]. A number of 73,913 patients with diabetes (295,652 patient years of exposure) were included, randomized in 31 intervention trials. Abstract-retrieved data were used. Overall, experimental treatment reduced the risk of stroke by 9 % ( $p = 0.006$ ), and that of myocardial infarction by 11 % ( $p = 0.002$ ). Allocation to more-tight, compared with less-tight, blood pressure control reduced the risk of stroke by 31 %, relative risk (RR) 0.61 (95-% CI: 0.48–0.79), whereas the reduction in the risk of myocardial infarction approached, but did not achieve, significance, odds ratio (OR) 0.87 (95-% CI: 0.74–1.02). In a meta-regression analysis, the risk of stroke decreased by 13 % (95-% CI: 0.05–0.20;  $p = 0.002$ ) for each 5-mmHg reduction in SBP, and by 11.5 % (95-% CI: 0.05–0.17;  $p < 0.001$ ) for each 2-mmHg reduction in diastolic blood pressure (DBP).

In contrast, the risk of myocardial infarction did not show any association with the extent of blood pressure reduction ( $p > 0.20$ ). It was concluded by Reboldi et al that in patients with diabetes protection from stroke increases with the magnitude of blood pressure reduction, but this relation was not seen for myocardial infarction.

The 2 new meta-analyses [34, 35] taken together thus suggest that even if stroke is prevented by lower attained blood pressure levels, this does not involve myocardial infarction or prevention of cardiovascular mortality. As there is a price to be paid regarding increased costs and risk of serious adverse events, it is recommendable to go for a flexible blood pressure goal taking into account significant background factors in each patient for individual evaluation. This often leads to the aiming of a systolic blood pressure goal in the range of 130–135 mmHg in most patients, somewhat higher than recommended in most current guidelines. The inevitable conclusion thus has to be that these guidelines do not reflect the summary of available evidence at present.

## Discussion

Even if observational studies show a linear relationship between increasing systolic blood pressure levels and risk of ischemic heart disease [5], this does not mean that a reduction of blood pressure by treatment will show the expected benefits (Table 1). On the contrary, there might even exist a risk of increased risk in some susceptible elderly patients with longer diabetes duration and a number of comorbidities. This should, however, not preclude clinicians from realising that still a very large number of patients with diabetes have not reached an acceptable blood pressure control of < 140 mmHg systolic blood pressure. A high BP  $\geq$  140/90 mmHg was reported in 29 % of patients with type-1 diabetes and in 46 % of patients with type-2 diabetes in the national register [36]. The frequency was 40 % in a representative sample of patients with diabetes (mean age 59 years, 54 % on oral agents alone, and 17 % on insulin alone) in NHANES 1999–2000 [37]. In a recent report on trends from the NDR, it was shown that even if blood pressure control improved from 2005–2009, still almost half of all

patients with established type-2 diabetes is not <140/90 mmHg [38]. This underlines that strong efforts should be carried out in order to reduce this category of patients in poor control.

The ESH statement [16] of an SBP treatment target in patients with type-2 diabetes far below 140 mmHg points to the value of not recommending a specific lowest SBP target which is as yet unproven. ACCORD-BP [24] had a mean SBP of 119 mmHg in those on intensive treatment targeting SBP below 120 mmHg, and ADVANCE [11] had a mean SBP < 135 mmHg with intensive drug treatment. Furthermore, the INVEST *post-hoc* analysis also reported that a subgroup with very tight control of SBP < 110 mmHg had an increased risk of total mortality, HR 2.18 (1.17–4.09;  $p = 0.02$ ), compared to SBP 125–129 mmHg, adjusting for but not excluding previous heart failure [25]. NDR-BP found an increased risk of CHD, but not of stroke, with a further SBP reduction during follow-up below baseline 110–129 mmHg, excluding previous heart failure [26]. Increased risks of MI, CVD, total mortality, but not of stroke, with very tight SBP control < 110–120 mmHg was recently reported in the *post-hoc* observational analysis of the Treating to New Targets (TNT) trial of 10,003 patients with a history of CHD in the general population [29], a phenomenon that could also be influenced by reversed causality as previous heart failure was adjusted for but only excluded for an ejection fraction < 30 %. A useful clinical approach may be an individualized lowest target well below 140 mmHg, taking into account individual clinical factors and comorbidities of importance. The presence of a history of CVD might be one of these factors, even if NDR-BP [26] showed no sign of a J-shaped risk curve at the lowest SBP levels down to 110 mmHg in 2373 patients with a history of CVD after exclusion of patients with heart failure. It can also be argued that a lower SBP target might be of value in patients ex-

**Table 1.** Summary of results from recent intervention trials, observational studies, and meta-analyses in patients with combination of type-2 diabetes and hypertension.

| Study [Reference]     | Participants | Design                                           | Major outcomes                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|--------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADVANCE-BP [11]       | 11,140       | RCT                                              | Reduced major micro- and macrovascular events and mortality with SBP < 135 versus $\sim$ 140 mmHg                                                                                                 |
| ACCORD-BP [24]        | 4733         | RCT                                              | No difference in risk of fatal/non-fatal CVD between SBP < 120 and < 140 mmHg                                                                                                                     |
| INVEST [25]           | 6400         | <i>Post-hoc</i> observational analysis of RCT    | No difference in risk of total mortality, non-fatal myocardial infarction, or stroke between SBP < 130 and 130–139 mmHg, but increased risk of total mortality with SBP < 110 versus 125–129 mmHg |
| ONTARGET-DM [22]      | 9300         | <i>Post-hoc</i> observational analysis of RCT    | Increased cardiovascular mortality with SBP < 125 mmHg compared to SBP < 130 mmHg                                                                                                                 |
| VADT [23]             | 1791         | <i>Post-hoc</i> observational analysis of RCT    | Increased risk with DBP $\geq$ 70 mmHg even if SBP was within range recommended by guidelines                                                                                                     |
| NDR-BP [26]           | 12,677       | Observational national study                     | No difference in risk of fatal/non-fatal CVD between SBP 110–129 and 130–139 mmHg, but increased risk with baseline SBP 110–129 mmHg and further SBP reduction from baseline to follow-up         |
| Meta-analysis I [34]  | 37,736       | Meta-analysis of 13 RCT with DM2 or IFG patients | More intensive SBP control $\leq$ 130 mmHg was associated with greater reduction of stroke but not with other outcomes. Recommended goal: SBP 130–135 mmHg.                                       |
| Meta-analysis II [35] | 73,913       | Meta-analysis of 31 RCT with DM2 patients        | Protection of stroke increases with SBP reduction but this was not seen for myocardial infarction                                                                                                 |

RCT: randomized controlled trial; SBP: systolic blood pressure; CVD: cardiovascular disease; DM2: type-2 diabetes; IFG: impaired fasting glucose

pected to have a higher risk of future stroke than CHD, as ACCORD-BP found a significant risk reduction of 41 % ( $p = 0.01$ ) for the pre-specified secondary endpoint stroke with intensive therapy aiming at an SBP < 120 mmHg [24]. This could apply to some populations at high risk for stroke, e.g., in East Asian countries such as China and Japan.

### Combination of Blood Pressure and Glycemic Control

The ADVANCE, UKPDS 75, and NDR data on combined intensified treatment of both SBP and HbA<sub>1c</sub> underline the importance of a multifactorial approach in order to reduce risks of macro- and microvascular complications, as demonstrated in the Steno-2 study as well [4]. The fact that reductions of both SBP and HbA<sub>1c</sub> seem to have additive effects on these endpoints points to the need to obtain an HbA<sub>1c</sub> target of < 7 % generally, although individualised based on e.g., comorbid conditions, adults with limited life expectancy, and severe hypoglycemia in patients with advanced disease. The DCCT/EDIC observational study [39] and a recent observational NDR study [36] of patients with type-1 diabetes have demonstrated significant risk reductions of 40 % for fatal/non-fatal CVD and CHD, when groups of baseline HbA<sub>1c</sub> mean ~ 7 % were compared with groups of HbA<sub>1c</sub> mean 9 %. The role of intensified glycemic control in type-2 diabetes has been a subject of debate, although the benefits on microvascular complications are well-established for treatment of both type-1 and type-2 diabetes.

Antihypertensive drug treatment has been re-evaluated in recent guidelines [16]. In 2005, a large meta-analysis of available trials [10] showed that in diabetes all major antihypertensive drug classes protect against cardiovascular complications, probably because of the protective effect of BP lowering *per se*. Combination treatment is commonly needed to effectively lower BP. An agent that blocks the renin-angiotensin system should always be included because of the evidence of its superior protective effect against initiation or progression of nephropathy. A diuretic can be added in those with an estimated glomerular filtration rate (GFR) of  $\geq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, if needed, or a loop diuretic for those with GFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The ADVANCE trial used a fixed combination of an ACE inhibitor and a diuretic often on top of pre-existing antihypertensive drugs to produce some further BP reduction [11]. This resulted in benefits on the combined major macro- and microvascular endpoints and mortality. However, ACCOMPLISH [40], including 60 % of diabetic patients among 11,000 individuals, has reported superiority of an ACE inhibitor combined with a calcium antagonist, compared to the combination of an ACE inhibitor and a diuretic, with a relative risk reduction of 20 % ( $p < 0.001$ ) for the primary endpoint fatal/non-fatal CVD.

The results from recent randomised clinical trials and observational studies support a systolic blood pressure goal in type-2 diabetes well below 140 mmHg, and < 135 mmHg based on data from ADVANCE [27]. This corresponds well with findings from recent meta-analyses [34, 35] stating a goal of 130–135 mmHg for systolic blood pressure [34]. In populations at high risk for stroke, the blood pressure goal could be even lower, although taking into account the increased risks of

CHD and total mortality seen with a very tight SBP control < 110 mmHg. In addition, there are benefits with combined blood pressure and glycemic control [41]. In patients with chronic kidney disease, similar conclusions have been drawn, indicating that tight blood pressure control is only of proven benefit in patients with overt albuminuria > 500 mg/day [42]. Future studies could hopefully include a randomized design to compare all 3 systolic blood pressure goals 140, 130, and 120 mmHg. The prediction, however, is that we will have to wait for such studies and therefore the view expressed in this review reflects the current evidence that we will have to live with for a number of years to come.

### Acknowledgements

The author would like to thank associate professor Jan Cederholm, Uppsala, Sweden, for his support in the publication of data from the National Diabetes Register (NDR) of Sweden.

### Conflict of Interest

None.

### Relevanz für die Praxis

Vorrangiges Ziel bei Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie sollte es sein, bei möglichst allen Patienten den systolischen Blutdruck dauerhaft auf < 140 mmHg, am besten auf etwa 130–135 mmHg zu senken. Für eine stärkere Blutdrucksenkung (< 130 mmHg) ist kein Nutzen für das kardiovaskuläre Risiko belegt; der bewiesene Benefit für das Schlaganfallrisiko wird durch vermehrte Nebenwirkungen und möglicherweise eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erkaufte.

### References:

- Hitzenberger K, Richter-Quittner M. Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vaskulären Hypertonie. Wiener Arch Innere Med 1921; 2: 189–216.
- Sarafidis P, Nilsson PM. The Metabolic Syndrome: a glance in its history. J Hypertens 2006; 24: 621–6.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434–44.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 383–93.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 412–9.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ 1998; 316: 823–8.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703–13.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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: 1755–62.
- 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 MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253–9.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005; 165: 1410–9.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group 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: 829–40.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European So-

- ciety of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
13. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al.; The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 88–136.
14. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007; 115: 114–26.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl 1): S11–S61.
16. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.
17. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al.; PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359: 1225–37.
18. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 1174–83.
19. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006; 144: 884–93.
20. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, et al.; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) trial. J Am Coll Cardiol 2009; 53: A217.
21. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al.; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. J Hypertens 2009; 27: 1360–9.
22. Redon J, Sleight P, Mancia G, et al. Safety and efficacy of aggressive blood pressure lowering among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET trial. J Hypertens 2009; 27 (Suppl 4): S16.
23. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, et al.; VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. Diabetes Care 2011; 34: 34–8.
24. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575–82.
25. Cooper-Dehoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010; 304: 61–8.
26. Cederholm J, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, et al., on behalf of the NDR. Systolic blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish national diabetes register. J Hypertens 2010; 28: 2026–35.
27. Nilsson PM, Cederholm J, Eliasson B, et al. Different statistical methods to present the effect of attained blood pressure on CVD risk in diabetes by use of Cox regression (Abstract). J Hypertens 2011; 29 (e-Suppl A): e238.
28. Nilsson PM. Target blood pressure in diabetes patients with hypertension – What is the accumulated evidence in 2011? J Zhejiang Univ Sci B 2011; 12: 611–23.
29. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, et al.; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. Eur Heart J 2010; 31: 2897–908.
30. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al., on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. Diabetes Care 2009; 32: 2068–74.
31. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al.; DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. Diabetologia 1996; 39: 1577–83.
32. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). Diabetologia 2006; 49: 1761–9.
33. Cederholm J, Zethelius B, Nilsson PM, et al. Effect of tight control of HbA<sub>1c</sub> and blood pressure on cardiovascular diseases in type 2 diabetes: An observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). Diab Res Clin Pract 2009; 86: 74–81.
34. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation 2011; 123: 2799–810.
35. Reboli G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73913 patients. J Hypertens 2011; 29: 1253–69.
36. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: An observational study from the Swedish National Diabetes Register. Diabetes Care 2010; 33: 1640–6.
37. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004; 291: 335–42.
38. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius B, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes – Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). Blood Press 2011 [Epub ahead of print].
39. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643–53.
40. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417–28.
41. Nilsson PM, Cederholm J. Diabetes, hypertension, and outcome studies: overview 2010. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl 2): S109–S113.
42. Flynn C, Bakris GL. Blood pressure targets for patients with diabetes or kidney disease. Curr Hypertens Rep 2011 [Epub ahead of print].

## Peter M Nilsson, MD, PhD

Dr Peter M Nilsson is currently Professor of Clinical Cardiovascular Research at the Department of Clinical Sciences, Lund University, Sweden. He is mainly involved in research and clinical intervention studies related to the metabolic syndrome, insulin resistance, type-2 diabetes, new anti-diabetes drugs, sleep problems, hypertension, and early vascular ageing (EVA syndrome). For many years, Dr Nilsson has been an active member of the European Society of Hypertension and chairman of the European Society of Hypertension (ESH) Working Group on hypertension in diabetes. In 2006, he was elected to be a member of the ESH Council, responsible for the web page, and in 2009 became the Secretary of the ESH. Dr Nilsson is also involved in quality assessment of diabetes care as a member of the data group for the National Diabetes Register of Sweden with on-line registration of risk factor and treatment status of more than 250,000 patients annually.



Fachkurzinformation zum gegenüberliegenden Inserat

**Bezeichnung:** ITERIUM® 1 mg-Tabletten

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidinbase. **Hilfsstoffe:** Laktose 47 mg, mikrokristalline Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxy-methylstärke, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, weißes Bienenwachs.

**Anwendungsgebiete:** Leichte und mittelschwere essentielle Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Schwere Depression. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 15 ml/min) als Vorsichtsmaßnahme, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Iterium sollte bei Kindern nicht angewendet werden, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Imidazolin-Rezeptoragonisten, ATC-Code: C02AC06.

**Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilfer Straße 20/5, A-1070 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

**Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



# „Wir brauchen **das gewisse Extra!**“<sup>1,2</sup>



Das „gewisse Extra“  
zur Kombination<sup>1</sup> mit:

ACE-Hemmer  
AT2-Antagonist  
Ca-Kanalblocker  
Diuretikum

[www.iteriometer.at](http://www.iteriometer.at)  
... den Blutdruck online im Griff!



Das **sympathische** Antihypertensivum



<sup>1)</sup> Luccioni R et al., Presse Med. 1995;24:1857-64

<sup>2)</sup> Im Bezug auf den dualen Wirkansatz

\*Fachinformation Austria Codex

# Gibt es neben der Prähypertonie auch ein Vorstadium der chronischen Niereninsuffizienz (Prä-CKD)?

W. Ribitsch, A. R. Rosenkranz

**Kurzfassung:** Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) wird in den nächsten Jahren weiter zunehmen und aller Voraussicht deutlich auf einen Anteil > 10 % der Gesamtbevölkerung ansteigen. Sie ist mit wesentlichen negativen Auswirkungen inklusive erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert. Die wichtigsten traditionellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz beinhalten Adipositas, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Bisherige Definitionen der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus wurden aufgrund von Studien erweitert, die zeigten, dass bereits Blutdruckwerte und Blutzuckerspiegel unterhalb der Normbereichsgrenze mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen. Diese Erkenntnisse führten zur Einführung der Begriffe „Prähypertonie“ und „Prädiabetes“. Prähypertonie beschreibt einen Blutdruck zwischen 130–139/85–90 mmHg, während ein Prädiabetes durch eine gestörte Nüchternblutglukose bzw. das Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz definiert ist. Patienten beider Entitäten unterliegen der Gefahr einer Krankheitsprogression und damit einhergehend einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Der Begriff einer Prä-CKD war in der Nephrologie bislang noch nicht etabliert. In der jüngeren Vergangenheit mehrten sich jedoch Hinweise, wonach bereits bei normaler und leicht eingeschränkter Nierenfunktion eine Assoziation zwischen Phosphat Spiegel und kardiovaskulärem Risiko besteht. Diese Beobachtungen lenkten die Aufmerksamkeit der Nephrologen auf die frühen Stadien der Niereninsuffizienz, wobei vor allem das „Phosphatonin Fibroblast Growth Factor 23“ (FGF-23) im komple-

xen System des Phosphatstoffwechsels ein vielversprechender Parameter zu sein scheint. FGF-23 steigt bereits früh im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz an, wenn der Patient üblicherweise noch keinem Nephrologen vorgestellt wird. Aufgrund der limitierten Aussagekraft der mittels MDRD-Formel geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit einer GFR > 60 ml/Min. könnten sich präsumptive Prä-CKD-Patienten in den Stadien 1 und 2 der chronischen Niereninsuffizienz befinden. Nachdem auch das Serumkreatinin erst bei einem Nierenfunktionsverlust von ca. 50 % ansteigt, könnten viele Patienten im Stadium der Prä-CKD übersehen werden und somit FGF-23 einen genaueren Messwert darstellen. Die jüngsten Erkenntnisse zu FGF-23 und seiner möglichen Rolle als Marker für eine Prä-CKD werden diskutiert.

**Schlüsselwörter:** Prä-Niereninsuffizienz, CKD, Phosphat, kardiovaskuläre Mortalität, Fibroblast Growth Factor 23

**Abstract: Is There a Prechronic Kidney Disease Alongside Prehypertension?** The prevalence of CKD is estimated to further increase over the next years and will surpass 10 % of the general adult population. CKD is associated with important adverse outcomes including excess cardiovascular morbidity and overall mortality. Traditional risk factors that are associated with the development of CKD include hypertension, diabetes, and obesity. Previous definitions of hypertension and diabetes have been revised based on studies revealing that blood pressure

values and blood glucose levels below the established limits of normal are associated with an increased cardiovascular disease risk. The new designations “prediabetes” and “prehypertension” have recently been introduced. Individuals with “prediabetes” (comprises the states of impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) or “prehypertension” (blood pressure 130–139/85–90 mmHg) are prone to progress to manifest disease associated with an increased cardiovascular morbidity and mortality. So far, the term “predisease” has not been brought to the field of nephrology. Recent findings on the association of serum phosphate levels and cardiovascular risk in patients with normal or slightly impaired renal function have drawn the attention of the nephrology community towards the very early stages of chronic kidney disease. A major player in the complex system of phosphate metabolism seems to be the phosphatonin fibroblast growth factor (FGF-23). Levels of FGF-23 start to rise early in CKD, when nephrologists are not yet involved in patient care. Because of the significantly limited applicability of the MDRD formula in patients with a glomerular filtration rate > 60 ml/min, the proposed “real” pre-CKD patients are those in CKD stages 1 and 2. Since creatinine is an unreliable marker of CKD rising only after a 50-% decline of kidney function, those patients who present at a pre-CKD stage could be monitored. The latest findings on FGF-23 and its possible role as a marker for pre-CKD are presented. **J Hypertonie 2011; 15 (4): 16–20.**

**Key words:** prechronic kidney disease, phosphorus, cardiovascular mortality, fibroblast growth factor 23

## ■ Chronische Niereninsuffizienz (CKD) und kardiovaskuläres Risiko

Nephrologen betreiben einen beträchtlichen Aufwand bei der Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapieevaluierung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Vor ca. 10 Jahren wurde von der „National Kidney Foundation“ eine neue Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz implementiert (Tab. 1) [1]. Interessanterweise ist das Stadium 1 durch einen Nierenschaden (definiert durch Albuminurie) bei

normaler Nierenfunktion oder Hyperfiltration charakterisiert, erst ab dem Stadium 2 besteht eine tatsächlich eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 89–60 ml/

**Tabelle 1:** Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) Definition der Niereninsuffizienz: Vorliegen eines Nierenschadens oder eine GFR < 60 ml/Min./1,73m<sup>2</sup> über mehr als 3 Monate. Eine Nierenschädigung besteht bei Vorliegen einer pathologischen Morphologie in der Bildgebung sowie bei pathologischen Blut- oder Harntests.

| Stadium | Definition                                      | GFR<br>(ml/Min./1,73 m <sup>2</sup> ) |
|---------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1       | Nierenschädigung bei normaler oder erhöhter GFR | ≥ 90                                  |
| 2       | Nierenschädigung bei leicht reduzierter GFR     | 60–89                                 |
| 3       | Mäßig reduzierte GFR                            | 30–59                                 |
| 4       | Hochgradig eingeschränkte GFR                   | 15–29                                 |
| 5       | Nierenversagen                                  | < 15 (oder Dialyse)                   |

Eingelangt am 27. Mai 2011; angenommen nach Revision am 25. Juli 2011; Pre-Publishing Online am 29. September 2011

Aus der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. med. Alexander R. Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: alexander.rosenkranz@medunigraz.at

Min.) mit oder ohne begleitende strukturelle Nierenschädigung. Abgesehen von der Problematik, dass zur Evaluierung der Nierenfunktion die geschätzte und nicht die tatsächlich gemessene GFR herangezogen wird, besteht darüber hinaus Unklarheit über die normale Nierenfunktion der älteren Bevölkerung. Es ist daher nicht verwunderlich, dass in Abhängigkeit von der angewendeten Formel zur Berechnung der GFR die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz zwischen 10 % und 15 % der Gesamtbevölkerung schwankt und diese mit steigendem Alter zunimmt. Coresh et al. beschreiben, dass die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz bei den > 70-Jährigen auf > 40 % geschätzt wird [2]. In der „Baltimore Longitudinal Study“ wurde zudem nachgewiesen, dass ab dem 40. Lebensjahr die GFR jährlich um 0,75–1,0 ml/Min./1,73 m<sup>2</sup> abnimmt [3]. Welche Nierenfunktion im höheren Lebensalter als normal zu gelten hat, ist daher noch nicht endgültig geklärt. Go et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die kardiovaskuläre Mortalität im Stadium 3a (GFR 45–59 ml/Min.) nicht höher ist als im Stadium 2, ab einer GFR < 45 ml/Min. jedoch dramatisch ansteigt. Je schlechter die Nierenfunktion, umso höher steigt die Mortalität, um im Stadium 5D (dialysepflichtige Niereninsuffizienz) das höchste Ausmaß zu erreichen [4].

Im Gegensatz zu vielen Gebieten der Medizin, insbesondere der Kardiologie, fehlen in der Nephrologie große prospektive randomisierte Studien. Die wenigen größeren Studien wurden bisher vor allem bei Dialysepatienten durchgeführt, einerseits aufgrund der hohen Mortalität dieser Patientengruppe, andererseits auch aus praktischen Gründen (Verfügbarkeit der Patienten 3x/Woche im Zentrum, Blutabnahmen im Rahmen der Dialysebehandlung leicht durchzuführen). Überraschenderweise waren die meisten Interventionsstudien nicht erfolgreich in Bezug auf das erwartete Ergebnis. In den beiden wichtigsten Statinstudien bei Dialysepatienten (4-D und AURORA) zeigten Atorvastatin bzw. Rosuvastatin nach 5 Jahren keinen Vorteil hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo [5, 6]. Die Gründe hierfür sind vielfältig und können in diesem Rahmen nicht erörtert werden.

## ■ Prähypertonie und Prädiabetes

In jüngerer Vergangenheit wurde der Fokus seitens der Nephrologie vor allem auf die Diagnose und Behandlung der frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz gerichtet, da man davon ausgeht, dass im Stadium der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bereits ein „point of no return“ erreicht ist. Was sind nun die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Niereninsuffizienz? In den westlichen Industrienationen stehen die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus als zugrunde liegende Ursachen im Vordergrund. Bevor wir nun den Begriff der „Prä-CKD“ einführen, wenden wir uns den bereits etablierten Definitionen anderer Krankheitsfrühstadien zu. Zu diesen gehören vor allem die Prähypertonie und der Prädiabetes, beides wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Definition beider Entitäten erfolgte aus der Erkenntnis, dass sowohl Blutzucker- als auch Blutdruckwerte, die bislang als hochnormal galten, mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind [7]. Unter Prähyper-

tonie werden Blutdruckwerte von 130–139/85–90 subsumiert, während unter Prädiabetes eine erhöhte Nüchtern glukose (Cut-off 110 mg/dl) bzw. eine gestörte Glukosetoleranz verstanden wird. Problematisch erscheint jedoch eine ausschließlich dichotome Sichtweise, da das Risiko mit steigenden Blutzucker- und Blutdruckwerten kontinuierlich ansteigt.

In Studien konnte unzweifelhaft nachgewiesen werden, dass das Risiko für Insult und Myokardinfarkt unabhängig vom Lebensalter eng mit erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwerten verknüpft ist. Basierend auf einer neuen Definition des Blutdrucks [8] besteht bereits bei hochnormalen Blutdruckwerten (130–139/85–90) ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [9]. Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob sich eine Behandlung dieser auch als Prähypertonie bezeichneten Blutdruckwerte in harten klinischen Endpunkten niederschlägt. In der TROPHY-Studie wurden 700 Patienten mit hochnormalen Blutdruckwerten untersucht, von denen 2/3 unbehandelt innerhalb von 4 Jahren eine arterielle Hypertonie im Stadium 1 entwickelten. Patienten, die primär antihypertensiv mit Candesartan behandelt wurden, entwickelten im selben Beobachtungszeitraum signifikant seltener eine manifeste arterielle Hypertonie [10].

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch im Bereich des Diabetes/Prädiabetes erzielt. In einer Metaanalyse von Levitan et al. war das Vorliegen eines Prädiabetes mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität verbunden [11]. Unbehandelt führt dieses Frühstadium in bis zu 70 % zu einem manifesten Diabetes und damit zu einem schlechteren Outcome [12].

## ■ Gibt es eine „Prä-CKD“?

Im Gegensatz zu Prädiabetes und Prähypertonie gibt es im Bereich der Nephrologie derzeit noch keinen vergleichbaren Begriff. Allerdings hat auch hier die Beobachtung, dass bei Patienten mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion „hochnormale“ Serum-Phosphatspiegel zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen, das Interesse zunehmend auf die frühen Stadien der Niereninsuffizienz gelenkt. Die Forschung im Bereich des Phosphatstoffwechsels konzentriert sich in jüngster Zeit vor allem auf das „Phosphatonin Fibroblast Growth Factor 23“ (FGF-23). FGF-23 wird unabhängig von der Nierenfunktion von den Osteozyten als Reaktion auf den Phosphatanstieg im Blut infolge einer phosphatreichen Mahlzeit freigesetzt. Es führt zu einer Niederregulation der Phosphattransporter Npt2a und -c im proximalen Tubulus und damit zur Phosphaturie. Weiters wird durch FGF-23 auch die 1 $\alpha$ -Hydroxylase gehemmt und damit die Umwandlung von inaktivem 25-OH-Vitamin-D<sub>3</sub> in das aktive 1,25-OH<sub>2</sub>-Vitamin-D<sub>3</sub>-Hormon, das für die Resorption von Kalzium und Phosphat aus dem Darm hauptverantwortlich ist [13]. Bislang galt die Hypothese, dass primär Parathormon (PTH) zu einer erhöhten Ausscheidung von Phosphat über den Urin führt. Gegenwärtig geht man jedoch davon aus, dass FGF-23 bereits sehr früh und noch vor dem PTH ansteigt und über die erhöhte Phosphatausscheidung den Serumphosphatspiegel im Normbereich hält [14]. Das würde auch erklären, warum der Phosphatspiegel erst ab dem Stadium 4 (GFR 15–29 ml/Min.) einer chronischen Niereninsuffizienz ansteigt.

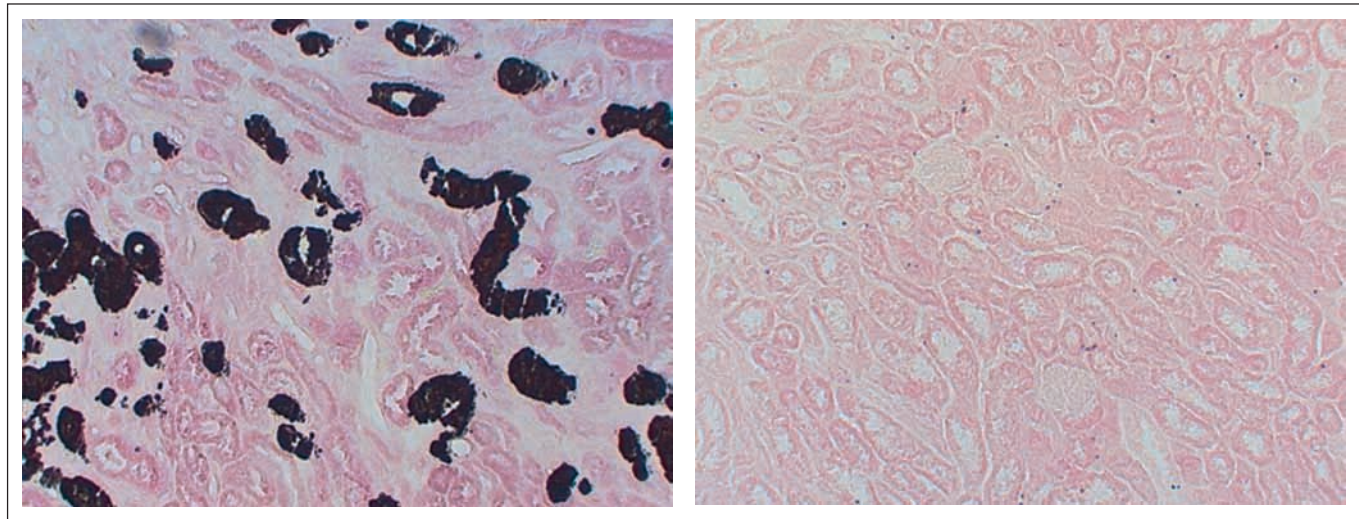


**Abbildung 1:** Ablagerung von Kalziumphosphatkristallen entlang des Tubulussystems in einer uninephrektomierten diabetischen Maus nach hoher Phosphatzufuhr (links), gesunde Kontrolle mit normaler Phosphatzufuhr (rechts).

### ■ Ist FGF-23 ein Biomarker für die „Prä-CKD“?

FGF-23 könnte nun ein potenzieller Biomarker für die „Prä-CKD“ sein, da er einen Indikator für einen gestörten Phosphatstoffwechsel darstellt und bereits ansteigt, wenn die Serum-Phosphatspiegel noch im Normbereich liegen. Es ist durch Studien gut belegt, dass erhöhte Phosphatspiegel mit erhöhter Gefäßverkalkung einhergehen und mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert sind. In der „Framingham Offspring Study“ konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass sogar ein Anstieg der Phosphatspiegel innerhalb des Normbereichs mit kardiovaskulären Endpunkten assoziiert ist [15].

Diese Ergebnisse konnten in der ARIC-Studie bestätigt werden, wo bei Patienten mit einer GFR > 60 ml/Min. höhere Phosphatspiegel innerhalb des Normbereichs mit einem erhöhten Insultrisiko und erhöhter Mortalität verbunden waren [16]. Dieser Zusammenhang scheint auch schon bei sehr jungen Patienten zu bestehen. In der CARDIA-Studie (Coronary Artery Risk Development In young Adults) wurden > 3000 Personen im Alter zwischen 18 und 30 über einen Zeitraum von 15 Jahren hinsichtlich ihres Koronarstatus evaluiert. Der Phosphatspiegel und die Nierenfunktion waren bei allen Studienteilnehmern normal. Je höher allerdings das Phosphat bei diesen Probanden war, desto höher war auch das Ausmaß der koronaren Verkalkung, die nach 15 Jahren bei 9 % des untersuchten Kollektivs nachzuweisen war [17].

In unserem eigenen Labor konnten wir zeigen, dass bei uninephrektomierten diabetischen Mäusen eine hohe diätetische Phosphatzufuhr zu einer massiven Ablagerung von Kalziumphosphatkristallen entlang des Tubulussystems der Niere führt (Abb. 1). In der spektrophotometrischen Analyse konnte als Hauptbestandteil der Ablagerungen Hydroxyapatit identifiziert werden, dieselbe Verbindung, aus der unsere Zähne bestehen (Abb. 2) [18].

Es ist gut belegt, dass mit zunehmender Niereninsuffizienz der Grad der Koronarverkalkung deutlich ansteigt [19]. Tatsächlich ist das Ausmaß der Koronarkalzifizierung zu Beginn der Dialyse ein guter Prädiktor für die Mortalität in den nächsten 4 Jahren [20].

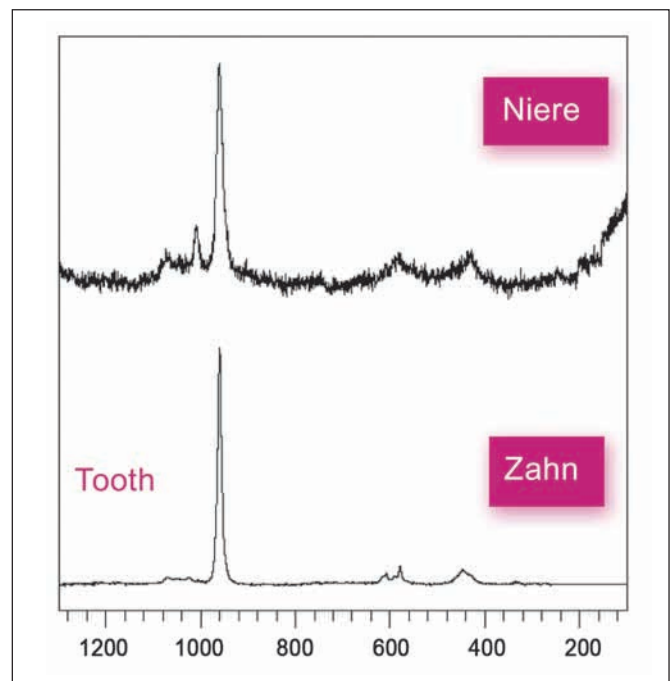


**Abbildung 2:** Die spektrophotometrische Analyse identifiziert die Ablagerungen in der Mäuseniere als Hydroxyapatit (oben dargestellt), darunter zum Vergleich die Spektrophotometrie eines Zahns.

Obwohl die vorgestellten Studien nahelegen, dass sogar Phosphatspiegel innerhalb des Normbereichs ein therapeutisches Ziel darstellen, kennen wir weder den optimalen Phosphatspiegel, noch wissen wir, wie im klinischen Alltag mit dem Phosphatstoffwechsel, umzugehen ist. Ein neuer Biomarker mit einer höheren Trennschärfe als der Phosphatspiegel wäre daher hilfreich. Ein möglicher Kandidat in diesem Zusammenhang könnte FGF-23 sein, dies ist jedoch noch in entsprechenden Studien zu prüfen. Bislang wissen wir, dass FGF-23 als Marker zur Evaluierung des Mortalitätsrisikos bei inzidenten Dialysepatienten dem Serum-Phosphatspiegel überlegen ist [21]. Fliser und Kronenberg konnten außerdem nachweisen, dass steigende FGF-23-Spiegel prädiktiv für die Progression der Niereninsuffizienz sind [22] – ein Befund, der kürzlich auch bei der diabetischen Nephropathie bestätigt werden konnte [23]. Diese Untersuchungen legen nahe, dass

FGF-23 wahrscheinlich ein besserer Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis vor allem bei (Prä-) CKD-Patienten zu sein scheint als beispielsweise der Phosphatspiegel alleine.

### ■ Ist FGF-23 das Bindeglied zwischen „Prä-CKD“ und kardiovaskulärem Risiko?

Der frühe Anstieg von FGF-23 im Verlauf der CKD hält den Phosphatspiegel im Normbereich. Evenepoel konnte in seiner Arbeit demonstrieren, dass sowohl FGF-23 als auch Phosphat mit den Stadien 1–3 invers korrelieren [24]. Im Einklang dazu zeigten Gutierrez et al., dass mit zunehmendem Abfall der GFR der FGF-23-Spiegel kontinuierlich ansteigt [25]. Ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate führt vor allem in den frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz zu einer gesteigerten Phosphatausscheidung durch erhöhte zirkulierende FGF-23-Spiegel [24]. Neben einer durch Phosphaturie herbeigeführten Phosphatsenkung führt FGF-23 auch zu einem Abfall der Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegel durch Hemmung der 1 $\alpha$ -Hydroxylase und damit durch Reduktion der aktiven Vitamin-D-Spiegel zu einer reduzierten Phosphatresorption aus dem Darm bei Nahrungsaufnahme [24].

Weiterhin unklar bleibt die Frage, ob der Anstieg von FGF-23 ein Kompensationsmechanismus zur Phosphatsenkung ist und damit zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität beiträgt oder ob es sich ausschließlich um einen Surrogatparameter für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko handelt. Bislang konnten in verschiedenen Studien Korrelationen zwischen FGF-23 und linksventrikulärer Hypertrophie [26], vaskulärer Dysfunktion [27] und Kalzifizierungsausmaß [28] nachgewiesen werden.

Vor Einführung von FGF-23 als kardiovaskulärer Risikomarker müssen daher folgende Fragen geklärt werden:

- Ist FGF-23 ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit einer GFR > 60 ml/Min. ohne begleitende Albuminurie?
- Können erhöhte FGF-23-Spiegel ohne Nebenwirkungen gesenkt werden?
- Führt die Senkung von FGF-23 in placebokontrollierten randomisierten Studien zu einer Reduktion von kardiovaskulären Endpunkten?

Die Entdeckung von FGF-23 vor ca. 10 Jahren hat zu einem großen Wandel im Verständnis der CKD geführt und möglicherweise hat FGF-23 ein Potenzial als Marker für die so genannte Prä-CKD. Bevor jedoch über die Implementierung von FGF-23 als Biomarker in der klinischen Praxis spekuliert werden kann, müssen zuvor noch grundsätzliche Probleme der nephrologischen Nierenfunktionsdiagnostik gelöst werden. Es gibt nämlich bislang noch keine wirklich akkurate kosteneffektive Methode zur Evaluierung der Nierenfunktion, die für alle Personen unabhängig von Alter, Geschlecht, Rasse und Körpergewicht gleichermaßen Gültigkeit hat. Die Einführung der MDRD-Formel zur Berechnung der Nierenfunktion hat sicherlich dazu beigetragen, einen Wandel im ärztlichen Bewusstsein für Nierenerkrankungen herbeizuführen. Das gilt insbesondere für die ältere Bevölkerung, wo ein beträchtlicher Anteil der Patienten niereninsuffizient ist. Allerdings besteht nach den vorliegenden epidemiologischen

Daten noch keine Klarheit darüber, ob es sich dabei um einen physiologischen Alterungsprozess handelt und dieser daher als normal einzustufen ist, oder ob diese Patienten im Vergleich zu Nierengesunden derselben Alterskohorte eine höhere Mortalität aufweisen. Von der „Baltimore Longitudinal Study“ wissen wir, dass die Nierenfunktion ab dem 40. Lebensjahr pro Jahr um 0,7–1,0 ml/Min. abnimmt und Go konnte in seiner Studie zeigen, dass ab einer GFR < 45 ml/Min. die Rate an kardiovaskulären Ereignissen und die Mortalitätsrate deutlich ansteigen. Interessanterweise ist die Mortalitätsrate bei einer GFR zwischen 45 und 59 ml/Min. nicht höher als bei einer GFR > 60 ml/Min.

Bei Anwendung der neu etablierten CKD-EPI-Formel, einer Formel ähnlich der MDRD zu Abschätzung der Nierenfunktion ohne Harnsammlung basierend auf Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und Rasse, haben viele Patienten, die nach der MDRD-Formel in das Stadium 3a der chronischen Niereninsuffizienz fallen, eine normale Nierenfunktion [29, 30]. Viele dieser reklassifizierten Patienten sind Frauen mit einem niedrigen kardiovaskulären Risikoprofil [30].

Auch das schon länger etablierte Cystatin C als Marker für die Nierenfunktion scheint ein guter Prädiktor für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu sein [31]. FGF-23 wurde in diesem Zusammenhang noch nicht untersucht und sollte hinsichtlich einer Rolle als Marker für die Nierenfunktion in Studien evaluiert werden.

### ■ Relevanz für die Praxis

Nachdem die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung deutlich ansteigt und die chronische Niereninsuffizienz eine irreversible progrediente Erkrankung darstellt, gilt auch hier das Prinzip von Prävention und Früherkennung. Die derzeitigen therapeutischen Angriffspunkte zur Erkrankungsvermeidung und Progressionsverlangsamung bestehen vor allem in einer Optimierung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Zukünftig könnte auch in den frühen Krankheitsstadien der Phosphatstoffwechsel, und hier vor allem als neuer Marker FGF-23, in der täglichen Praxis in den Mittelpunkt des therapeutischen Interesses rücken. Möglicherweise wird FGF-23 nicht nur ein therapeutisches Target sein, sondern auch ein Marker zur Früherkennung einer chronischen Niereninsuffizienz (so genanntes Prä-CKD), da die bislang etablierten Methoden zur Nierenfunktionserfassung, das Serumkreatinin und die eGFR nach MDRD, deutlichen Limitationen unterliegen. Bis es soweit ist, gilt es vor allem bei Risikopatienten nach einer Niereninsuffizienz zu fahnden und die kardiovaskulären Risikofaktoren entsprechend aggressiv zu therapieren, um die Entwicklung und das Fortschreiten der Erkrankung in Richtung dialysepflichtiger Niereninsuffizienz nach Möglichkeit zu vermeiden.

### ■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137–47.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–47.
3. Semba RD, Fink JC, Sun K, et al. Serum carboxymethyl-lysine, a dominant advanced glycation end product, is associated with chronic kidney disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *J Ren Nutr* 2010; 20: 74–81.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
5. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–48.
6. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–407.
7. Curhan GC. Prediabetes, prehypertension ... is it time for pre-CKD? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 557–9.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
9. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291–7.
10. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685–97.
11. Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147–55.

12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
13. Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 207–17.
14. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427–35.
15. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167: 879–85.
16. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, et al. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2008; 156: 556–63.
17. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, et al. Serum phosphorus levels associated with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 397–404.
18. Eller P, Eller K, Kirsch AH, et al. A murine model of phosphate nephropathy. *Am J Pathol* 2011; 178: 1999–2006.
19. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, et al. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 189–94.
20. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31: 419–25.
21. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–92.
22. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2600–8.
23. Tita SM, Zatz R, Gracioli FG, et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 241–7.

24. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1268–76.
25. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205–15.
26. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119: 2545–52.
27. Mirza MA, Larsson A, Lind L, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205: 385–90.

28. Jean G, Bresson E, Terrat JC, et al. Peripherally vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 948–55.
29. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 486–95.
30. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RV, et al. Comparison of the prevalence and mortality risk in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: The AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 660–70.
31. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049–60.

## Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz

Geboren 1962. 1989 Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Wien. Danach Universitätsassistent am Institut für Immunologie der Universität Wien, ab 1993 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse der Universität Wien. Zwischenzeitlich 2 Jahre als Research Fellow an der Vascular Research Division der Harvard Medical School. 1999 Klinische Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Innsbruck, Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzfach Nephrologie, 2001 Habilitation. 2001–2010 stationsführender Oberarzt und Arbeitsgruppenleiter „Experimentelle Nephrologie“ an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Innsbruck. Seit 2011 Leiter der Klinischen Abteilung für Nephrologie an der Medizinischen Universität Graz.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

**Ezetrol 10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib. Jede Tablette enthält 55 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Povidon (K29-32), Natriumdodecylsulfat. **Anwendungsgebiete:** **Primäre Hypercholesterinämie:** Ezetrol ist gemeinsam mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) als begleitende Therapie zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie angezeigt, die mit einer Statin-Therapie alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Eine Monotherapie mit Ezetrol ist als begleitende Therapie zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen eine Therapie mit einem Statin ungeeignet erscheint oder nicht vertragen wird. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH):** Ezetrol ist gemeinsam mit einem Statin und begleitend zu einer Diät als Therapie bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt. Die Patienten können auch weitere begleitende Therapien (z. B. LDL-Apherese) erhalten. **Homozygote Sitosterinämie (Phyosterinämie):** Ezetrol ist zusätzlich zu einer Diät als Therapie bei Patienten mit homozygoter Sitosterinämie angezeigt. Eine vorteilhafte Wirkung von Ezetrol auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Wird Ezetrol mit einem Statin verabreicht, beachten Sie bitte die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels. Eine Therapie mit Ezetrol in Kombination mit einem Statin ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Die Kombination von Ezetrol mit einem Statin ist bei Patienten mit akuter Lebererkrankung oder ungeklärter anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen kontraindiziert. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Ezetrol ist bei Patienten mit akutem Statin-Defizit während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert, beachten Sie bitte die Fachinformation des jeweiligen Statins. **Schwangerschaft:** Ezetrol darf schwangeren Frauen nur verabreicht werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ezetrol während einer Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Ezetimib als Monotherapie ergaben keine Hinweise auf direkt oder indirekt schädliche Wirkungen im Bezug auf Schwangerschaft, embryonalen/fetalen Entwicklung, Geburt oder postnatalen Entwicklung. **Stillzeit:** Ezetimib darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Ezetimib in die Muttermilch übertritt. Es ist nicht bekannt, ob Ezetimib in die menschliche Muttermilch übertritt. **Inhaber der Zulassung:** MSD-SP Limited, Hertford Road, UK-Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU, Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** Oktober 2010. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10A X09. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologischen Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

**INEGY 10 mg/10 mg-Tabletten, INEGY 10 mg/20 mg-Tabletten, INEGY 10 mg/40 mg-Tabletten, INEGY 10 mg/80 mg-Tabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Simvastatin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Butylhydroxyanisol, Citronensäure-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose und Propylgallat. **Anwendungsgebiete:** **Hypercholesterinämie:** INEGY ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: • Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht • Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden. INEGY enthält Ezetimib und Simvastatin. Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20–40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von INEGY oder Ezetimib zur Prävention von Komplikationen einer Atherosklerose sind noch nicht abgeschlossen. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH):** INEGY ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-Density-Lipoprotein [LDL]-Apherese) erhalten. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen Ezetimib, Simvastatin oder einem der sonstigen Bestandteile. • Schwangerschaft und Stillzeit. • Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen. Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren und Nefazodon). **Inhaber der Zulassung:** MSD-SP Limited, Hertford Road, UK-Hoddesdon, Hertfordshire, EN 11 9BU, UK. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** April 2009. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Lipidsenkern. ATC-Code: C10B A02. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

# Homviotensin®-Tabletten: Eine komplementär-medizinische Alternative bei leichter Hypertonie.

**Mit der Natur  
den Blutdruck  
senken!**



- bei leicht erhöhtem Blutdruck
- bisher keine Nebenwirkungen bekannt
- durch wissenschaftliche Untersuchungen belegt
- Vergleichen mit Betablockern hält Homviotensin stand!

**Jetzt Ärztemuster gratis anfordern!**  
Einfach ausfüllen und an Fax-Nr. 0049-89 17 985 senden.  
Sie erhalten umgehend Ihr kostenloses Homviotensin® Ärztemuster zugesandt!

Name: \_\_\_\_\_  
Adresse: \_\_\_\_\_  
Arztstempel: \_\_\_\_\_

**HOMVIOIRA®**  
Komplementär-Medikamente

Unter den Risikofaktoren für Herz- und Kreislauferkrankungen rangiert der arterielle Bluthochdruck an vorderster Stelle. Unbestritten ist seine pathogene Wirkung, wenngleich das kardiovaskuläre Risiko auch durch eine Vielzahl anderer Faktoren verstärkt, ja potentiell wird (familiäre Belastung, Hypercholesterinämie, Nikotin, Diabetes mellitus, Übergewicht u.a.).

Zu bedenken ist, dass der Schlaganfall und der Herzinfarkt zwar ultimativen Charakter hinsichtlich Morbidität und Letalität einer Bluthochdruckerkrankung haben, dass aber die unbehandelte Hypertonie zu einer Vielzahl anderer Organerkrankungen führen kann (Herzinsuffizienz, Arteriosklerose mit konsekutiver Durchblutungsstörung, Nierenschädigung u.a.).

Dass die Höhe des Blutdrucks Einfluss hat auf die Krankheitsentstehung und die Schwere ihrer Manifestation, ist evident. Daraus allerdings zu schließen, dass leichte

Formen der Dysregulation weniger konsequent zu behandeln seien, ist ein Irrtum, dem besonders Patienten häufig unterliegen. Die Nachlässigkeit gegenüber der Therapie-notwendigkeit resultiert nicht zuletzt aus der unterschiedlich langen Zeit der Symptoffreiheit bei der Krankheitsentwicklung.

Es besteht jedoch kein Zweifel daran, dass durch eine konsequente und erfolgreiche Behandlung des Bluthochdrucks das Morbiditäts- und Letalitätsrisiko entscheidend minimiert werden kann. Dies beleuchtet eine wesentliche Aufgabe medizinischer Fachlichkeit und nicht zuletzt ärztlicher Verantwortung.

Homviotensin®-Tabletten bieten die Möglichkeit, leichte Formen von Bluthochdruck sicher und wirksam zu behandeln und komplementär bei der Therapie schwerer Krankheitsfälle mitzuwirken. Die Wirksamkeit mit einer signifikanten Senkung des Blutdrucks konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. Der eindeutige Vorteil von Homviotensin® liegt in seiner guten Verträglichkeit und zugleich seiner Nebenwirkungsfreiheit.

Gerade dieser Aspekt fördert die Unbedenklichkeit der Tabletteneinnahme und trägt damit zur Gewährleistung einer verlässlichen Compliance bei. Im Unterschied zu den allopathischen blutdrucksenkenden Medikamenten, bei denen immer auch mögliche Nebenwirkungen zu bedenken sind, erleichtern Homviotensin®-Tabletten den Umgang bei Einzelverschreibung und Komedikation.

Die pflanzlichen Inhaltsstoffe von Homviotensin® sind: Reserpinum D3, Rauwolfia serpentina D3, Viscum album D2 und Crataegus D2. Reserpin ist seit vielen Jahren für seine Sympathikushemmung und die damit verbundene blutdrucksenkende Wirkung bekannt. So findet es vor allem Anwendung bei vegetativer und stressbedingter Hypertonie. Viscum album und Crataegus haben eine positive Wirkung auf die Herzleistung und verbessern die Durchblutung des Herzmuskels.

Homviotensin®-Tabletten sind seit Ende 2007 in Österreich zugelassen und als verschreibungspflichtig eingestuft.

Professor Dr. J. Horn  
Wissenschaftsredaktion der  
Homviora Arzneimittel Dr. Hagedorn GmbH & Co.  
Arabellastraße 5, D-81925 München

# Ist das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz der beste Prädiktor für Morbidität und Mortalität?

K. Stoschitzky

**Kurzfassung:** Die Tatsache, dass die Höhe des Blutdrucks mit (vor allem kardiovaskulärer) Morbidität und Mortalität direkt korreliert, ist seit Langem bestens bekannt. Weitgehend das Gleiche gilt jedoch auch für die Herzfrequenz – eine Tatsache, die bisher offensichtlich weniger bekannt war und daher auch wenig Berücksichtigung fand.

Alle Antihypertensiva wirken blutdrucksenkend, ihre Wirkungen auf die Herzfrequenz und damit auch auf das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz zeigen jedoch große Unterschiede. Das könnte erklären, warum vor allem bei Substanzen, die als Folge ihrer Blutdrucksenkung einen reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz bewirken (vor allem Alpha-blocker und Kalziumantagonisten der Nifedipin-Gruppe), kaum positive Effekte auf Morbidität und Mortalität gezeigt werden konnten. Dabei kann z. B. Doxazosin die Herzfrequenz sogar stärker erhöhen als es den Blutdruck senkt, was einen Anstieg des Kreuzprodukts bewirkt. Das könnte ein wesentlicher Grund dafür sein, warum mit Alphablockern trotz ihrer exzellenten blutdrucksenkenden Wirkung keine Senkung von Morbidität und Mortalität gezeigt werden konnte.

Die Wirkung eines Antihypertensivums auf das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz, die beide mit Morbidität und Mortalität korrelieren, könnte daher seinen Einfluss auf das Outcome von Hypertonikern besser voraussagen als nur seine Wirkung auf den Blutdruck. Eine Überprüfung dieser Hypothese ist derzeit jedoch (noch) nicht möglich, da bei den meisten großen Hypertoniestudien zwar die Wirkungen von Medikamenten auf den Blutdruck, je-

doch nicht jene auf die Herzfrequenz und/oder das Kreuzprodukt veröffentlicht wurden – genau das sollte jedoch ohne großen Aufwand möglich sein, da die Originaldaten der meisten großen Hypertoniestudien Einflüsse auf die Herzfrequenz sehr wohl beinhalten. Es erscheint daher naheliegend, aus diesen (bereits existierenden) Daten auch die potenzielle Beziehung von Herzfrequenz und Kreuzprodukt auf das Outcome der Patienten zu klären. Es würde dabei nicht überraschen, wenn das Kreuzprodukt Morbidität und Mortalität sogar besser voraussagt als der Blutdruck alleine.

**Schlüsselwörter:** Kreuzprodukt, Doppelprodukt, Blutdruck, Herzfrequenz

## **Abstract: Is the Rate Pressure Product the Best Predictor of Morbidity and Mortality?**

It has been well known for decades that blood pressure correlates directly with (particularly cardiovascular) morbidity and mortality. However, the same is true for heart rate although this fact appears to have been known only for a shorter period of time and, therefore, has not been so closely taken into consideration until now.

All antihypertensive drugs decrease blood pressure. However, their effects on the heart rate and the rate pressure product (RPP, ie, the product of heart rate  $\times$  systolic blood pressure) show tremendous differences. This might explain why antihypertensive drugs that increase heart rate (particularly alpha-blockers and some dihydropyridines) have barely been shown to

decrease morbidity and mortality. Alpha-blockers such as doxazosine even may increase heart rate more than they decrease blood pressure, thus causing an increase of the RPP. This might be one of the main reasons why a decrease of morbidity and mortality has never been shown with doxazosine in spite of its excellent effect on blood pressure.

Therefore, the effects of antihypertensive drugs on the RPP of heart rate  $\times$  systolic blood pressure – both of them well known to correlate directly with morbidity and mortality – might correlate even better with the outcomes of patients with hypertension than their effects on blood pressure alone. However, actually a further examination of this hypothesis appears not (yet) feasible since most large clinical studies on the effects of antihypertensive drugs publish results on blood pressure but not those on heart rate and the RPP although this appears quite feasible since these data must have been documented and only need to be calculated in order to establish the correlation of the RPP with morbidity and mortality. Therefore, it appears both meaningful and feasible to publish the effects of antihypertensive drugs on heart rate and the RPP in large clinical trials and compare these effects with morbidity and mortality. Accordingly, the author hypothesises that the RPP might correlate with (particularly cardiovascular) morbidity and mortality even better than blood pressure or heart rate alone.

**J Hypertonie 2011; 15 (4): 22–7.**

**Key words:** rate pressure product, hypertension, blood pressure, heart rate

## ■ Einleitung

Im *Journal für Hypertonie* die hinlänglich bekannte Erkenntnis zu erwähnen, dass erhöhter Blutdruck mit erhöhter Morbidität und Mortalität korreliert, hieße „Eulen nach Athen tragen“, und auch die Guidelines für arterielle Hypertonie lassen daran keinen Zweifel [1–4]. Das gilt jedoch nicht nur für Blutdruck, sondern auch die Höhe der Herzfrequenz korreliert nahezu auf die gleiche Weise direkt mit Morbidität und Mor-

talität. Es sollte daher grundsätzlich bei Patienten nicht nur auf die Höhe des Blutdrucks, sondern auch auf die Herzfrequenz geachtet werden und das nicht nur bei Untersuchungen und Diagnostik, vielmehr auch bei der Auswahl von Antihypertensiva, die zwar alle den Blutdruck senken, von denen aber verschiedene Gruppen völlig unterschiedliche Wirkungen auf die Herzfrequenz haben.

## ■ Herzfrequenz und Blutdruck

Man kann es schon fast als „Tradition“ betrachten, dass die Höhe der Herzfrequenz im Gegensatz zu der des Blutdrucks viel weniger als Risikofaktor für Morbidität und Mortalität beachtet und dementsprechend weniger berücksichtigt wird. Paolo Palatini und Stevo Julius betonten in ihrer Übersichtsarbeit „Heart rate and the cardiovascular risk“ [5] schon vor

Eingelangt am 18. März 2011; angenommen nach Revision am 19. Juli 2011; Pre-Publishing Online am 29. September 2011

Aus der Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. med. Kurt Stoschitzky, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: kurt.stoschitzky@medunigraz.at

14 Jahren, dass einerseits Blutdruck und Herzfrequenz eng zusammenhängen, und stellten andererseits die Bedeutung der Herzfrequenz in mehrfacher Hinsicht dar, indem sie feststellten:

- Herzfrequenz und Blutdruck hängen signifikant zusammen.
- Der Zusammenhang zwischen höherer Herzfrequenz und höherer Mortalität wurde bereits 1945 erkannt.
- Viele Studien berichten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und (allgemeinem) Tod.
- Der Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Tod liegt in jedem Alter und vor allem bei Männern vor.
- Die Herzfrequenz hängt mit einem erhöhten kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Risiko zusammen.
- Die Höhe der Ruhe-Herzfrequenz ist ein klarer Prädiktor sowohl des kardiovaskulären als auch des nicht-kardiovaskulären Todes.
- Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass höhere Ruhe-Herzfrequenz und höherer Blutdruck zusammenhängen.
- Mehrere Studien haben die prädiktive Rolle der Herzfrequenz bei der Entstehung der Hypertonie bestätigt.
- Die Herzfrequenz ist häufig mit Hypertonie assoziiert und einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Tod.
- Tachykardie bei Hypertonie ist ein klarer Hinweis auf eine vegetative Dysregulation des Herz-Kreislauf-Systems und eine vermehrte Aktivität des Sympathikus fördert auch Arteriosklerose und deren Komplikationen.
- Hämodynamische Störungen durch eine Tachykardie können eine Arteriosklerose auslösen und/oder verstärken.
- Ein Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und KHK ist mehrfach beschrieben.
- Die Herzfrequenz hängt signifikant mit plötzlichem Herztod bei KHK zusammen.

Zusätzlich zu diesen klar dargestellten Punkten eines Reviews aus dem Jahr 1997 bestätigten seither zahlreiche neue Arbeiten die prognostische Bedeutung der Herzfrequenz:

- Bei allen Säugern besteht eine inverse semilogarithmische Relation zwischen Herzfrequenz und Lebenserwartung [6].
- Eine hohe Herzfrequenz ist ein klarer Prädiktor von kardiovaskulärem Tod bei älteren Männern [7].
- Eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz ist ein unabhängiger Prädiktor von nicht-kardiovaskulärer Mortalität bei beiden Geschlechtern und von kardiovaskulärer Mortalität bei Männern [8].
- Hohe Herzfrequenz ist als Prädiktor von Mortalität sehr einfach feststellbar [9].
- Eine Ruhfrequenz von  $> 79/\text{Min.}$  ist ein signifikanter Prädiktor von kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Mortalität [10].
- Eine erhöhte Herzfrequenz ist verbunden mit erhöhter Mortalität bei älteren Frauen, aber nicht bei älteren Männern [11].
- Eine hohe Herzfrequenz ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Hypertonie und Arteriosklerose und der Sympathikus ist verantwortlich für die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität [12].
- Das Risiko für plötzlichen Herztod bei Myokardinfarkt ist höher bei einer Ruhe-Herzfrequenz  $> 75/\text{Min.}$ , bei einem

Anstieg der Herzfrequenz um  $< 89/\text{Min.}$  bei Belastung und bei einem Abfall der Herzfrequenz um  $< 25/\text{Min.}$  pro Minute nach Belastung [13].

- Die Ruhe-Herzfrequenz ist ein einfach zu messender Wert mit prognostischer Aussagekraft. Eine hohe Herzfrequenz ist ein Prädiktor von gesamter und kardiovaskulärer Mortalität unabhängig von anderen Risikofaktoren bei Patienten mit KHK [14].
- Es besteht eine positive Beziehung zwischen Ruhe-Herzfrequenz und sowohl allgemeiner als auch kardiovaskulärer Mortalität, das gilt auch bei Hypertonie; Hypertonie und Tachykardie haben mit erhöhtem Sympathikotonus eine gemeinsame Ursache; Tod durch KHK steigt mit der Herzfrequenz nur bei Patienten mit Hypertonie; es wurde herausgefunden, dass die Herzfrequenz zusammen mit Blutdruck, Insulin, Plasmalipiden, Körpergewicht und Hämatokrit ansteigt; in vielen Studien erwies sich die prädiktive Aussagekraft der Herzfrequenz stärker als die von Cholesterin und/oder Blutdruck [15].
- Eine hohe Herzfrequenz beruht meist auf einem erhöhten Sympathikotonus und/oder erniedrigten Parasympathikotonus; dieses Ungleichgewicht des vegetativen Nervensystems könnte einen Anstieg von Ereignissen bei erhöhter Herzfrequenz erklären. Eine Senkung der Herzfrequenz bei Hypertonikern mit erhöhter Herzfrequenz könnte ein weiteres Ziel der antihypertensiven Therapie sein. Mehrere Studien mit Substanzen, die die Herzfrequenz senken (Betablocker und Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten), zeigten günstige Wirkungen auf die Mortalität vor allem bei Patienten mit KHK. Es erscheint daher sinnvoll, für Hypertoniker mit einer Herzfrequenz  $> 80\text{--}85/\text{Min.}$  Antihypertensiva zu empfehlen, die auch die Herzfrequenz senken. Da eine erhöhte Herzfrequenz *per se* kardiovaskuläre Ereignisse vermehrt, haben Substanzen, die die Herzfrequenz senken, das Potenzial einer weiteren Senkung der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse [16].
- Substanzen, die die Herzfrequenz senken, sollten bei Patienten mit Myokardinfarkt, Diabetes mellitus und/oder Herzinsuffizienz verschrieben werden [17].
- Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Senkung der Herzfrequenz alleine ein wichtiger Mechanismus der Vorteile von Betablockern und anderen herzfrequenzsenkenden Substanzen bei Herzinsuffizienz, KHK und *Status post* Myokardinfarkt ist [18].
- Der günstige Effekt von Betablockern und Kalziumantagonisten nach Myokardinfarkt ist zumindest zum Teil auf deren herzfrequenzsenkende Wirkung zurückzuführen [19].
- Eine erhöhte Herzfrequenz im mittleren Alter könnte ein Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sein, stellt jedoch keinen unabhängigen Risikofaktor dar [20].
- Eine höhere Herzfrequenz ist bei Patienten mit essenzieller Hypertonie mit einer größeren Wahrscheinlichkeit von neu auftretendem Vorhofflimmern verbunden [21].
- Im Gegensatz zu Patienten mit Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz kann eine Reduktion der Herzfrequenz durch Betablocker das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod bei Hypertonikern auch erhöhen [22].
- Ein großer Teil der klinischen Vorteile von Betablockern bei systolischer Herzinsuffizienz scheint deren herzfrequenzsenkende Wirkung zu sein [23].

- Tachykardie hängt mit Hypertonie zusammen, ist ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und trägt zum kardiovaskulären Risiko unabhängig vom Blutdruck bei. Die Autoren schließen daraus, dass eine Senkung der Herzfrequenz mit entsprechenden Medikamenten das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Hypertonie und Tachykardie weiter senken kann [24].
- Jeder Anstieg der Herzfrequenz um 10/Min. im EKG bei Hypertonikern mit einer elektrokardiographischen linksventrikulären Hypertrophie war in der LIFE-Studie mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität um 25 % und der allgemeinen Mortalität um 27 % verbunden. Die Mortalität bei Hypertonikern mit einer Herzfrequenz  $\geq 84$ /Min. lag dabei um 97 % höher als  $< 84$ /Min. ( $p < 0,001$ ) (Abb. 1) [25].
- Die Herzfrequenz ist ein unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Mortalität. Patienten mit hoher Herzfrequenz haben meist einen höheren systolischen Blutdruck, eine höhere Plasmakonzentration von Cholesterin und Triglyceriden und einen größeren Hüftumfang, während körperliche Aktivität und HDL-Cholesterin meist niedriger sind [26].
- Die Höhe der Herzfrequenz in Ruhe ist unabhängig verbunden mit einem erhöhten allgemeinen Mortalitätsrisiko. Die prognostische Aussagekraft der Herzfrequenz in Ruhe ist höher bei Patienten mit Myokardinfarkt verglichen mit Patienten mit Herzinsuffizienz [27].
- Eine klare unabhängige Verbindung zwischen Herzfrequenz in Ruhe und kardiovaskulären Ereignissen konnte gezeigt werden, dieses Verhältnis war unabhängig vom systolischen Blutdruck [28].
- Änderungen der Herzfrequenz bei Hypertonikern sind ein besserer Prädiktor des Risikos als die Herzfrequenz zu Beginn oder am Ende [29].
- Bei Patienten mit stabiler KHK war in der TNT-Studie jeder Anstieg der Herzfrequenz um 10 % mit einem Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse um 8 % verbunden [30].

## ■ Wirkung von Antihypertensiva auf die Herzfrequenz

Verschiedene Gruppen von Antihypertensiva zeigen auch verschiedene Wirkungen auf die Herzfrequenz: In einer eigenen Studie [31] konnte gezeigt werden, dass ein Betablocker (Bisoprolol) die Herzfrequenz deutlich senkt, während ein Alphablocker (Doxazosin) die Herzfrequenz signifikant erhöht, letzteres offensichtlich wegen eines auf die Blutdrucksenkung folgenden reflektorischen Anstiegs des Sympathikotonus, der über unblockierte Betarezeptoren am Herz sowohl dessen Chronotropie als auch Inotropie erhöht. Der kombinierte Alpha- und Betablocker Carvedilol zeigt offensichtlich eine etwas stärkere Wirkung auf Beta- als auf Alpha-rezeptoren und damit eine geringe, nicht-signifikante Reduktion der Herzfrequenz (Abb. 2).

Dieser reflektorische Anstieg des Sympathikotonus und damit der Herzfrequenz als Folge von Alphablockade mag auch einer der Hauptgründe dafür gewesen sein, dass Doxazosin in der großen ALLHAT-Studie [32] bei Hypertonikern folgende Risiken im Vergleich zum Diuretikum Chlorthalidon deutlich erhöhte: Angina pectoris +16 % ( $p < 0,001$ ), Insulte +19 % ( $p = 0,04$ ) und Herzinsuffizienz +104 % ( $p < 0,001$ ).

Auch Kalziumantagonisten der Dihydropyridingruppe, und dabei vor allem Nifedipin in seiner nicht-retardierten Form, zeigen ähnliche Wirkungen auf die Herzfrequenz wie Alpha-blocker, nämlich einen reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz als Folge eines auf die Blutdrucksenkung reflektorischen Anstiegs des Sympathikotonus [33, 34].

Die offensichtliche Bedeutung der Herzfrequenz im Hinblick auf Morbidität und Mortalität wird nicht zuletzt auch damit unterstrichen, dass mit dem  $I_f$ -Hemmer Ivabradin, der die vom Sinusknoten ausgehende Herzfrequenz reduziert [35], bereits 4 große klinische Studien durchgeführt wurden – die INITIATIVE- und die ASSOCIATE-Studie bei Patienten mit KHK [36, 37] und die BEAUTIFUL- und die SHIFT-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz [38–40]: Diese Studien zeigten, dass bei KHK eine Senkung der Herzfrequenz zusätzlich zu Atenolol [36] oder verglichen mit Atenolol [37] gut wirksam und verträglich war, während bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Senkung einer Herzfrequenz von  $> 70$ /Min. mit Ivabradin die Häufigkeit von Myokardinfarkt und Notwendigkeit von Bypassoperationen senkte [38], sowie dass eine niedrigere Herzfrequenz die Häufigkeit des primären Endpunkts von kardiovaskulärem Tod und stationärer Aufnahme wegen Herzinsuffizienz deutlich reduzierte [39, 40]. Dabei war durchwegs auffällig, dass die Höhe der Herzfrequenz praktisch mit allen kardiovaskulären Endpunkten direkt korrelierte und dass Ivabradin allein durch eine Senkung der Herzfrequenz die Häufigkeit dieser Endpunkte reduzieren konnte.

## ■ Kreuzprodukt

Es steht also einerseits die Bedeutung der Höhe des Blutdrucks völlig außer Zweifel, andererseits ist jedoch auch klar, dass die Höhe der Herzfrequenz das Risiko etwa in gleichem Ausmaß beschreibt. Es erscheint daher naheliegend, dass eine „Zusammenlegung“ von Blutdruck und Herzfrequenz eine

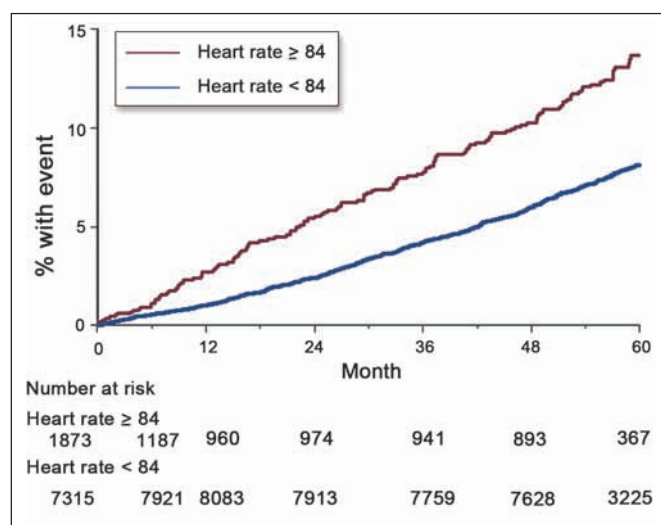


**Abbildung 1:** Die Mortalität lag bei 9190 Hypertonikern bei einer Herzfrequenz („heart rate“)  $\geq 84$ /Min. (rot) im Verlauf von 5 Jahren um 97 % ( $p < 0,001$ ) höher als bei einer Herzfrequenz  $< 84$ /Min. (blau). Aus [Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, Hille DA, Dahlöf B, Edelman JM, Devereux RB. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. European Heart Journal 2010; 31 (18): 2271–9] by permission of the European Society of Cardiology.

ganz besondere Bedeutung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität haben könnte: Dabei ist das daraus entstehende Produkt aus Herzfrequenz  $\times$  systolischer Blutdruck bereits seit Langem unter den Begriffen „Kreuzprodukt“, „Doppelprodukt“, „double product“ und „rate pressure product“ bekannt.

Für dieses Kreuzprodukt (= Produkt aus systolischem Blutdruck  $\times$  Herzfrequenz) wurde erstmals vor > 30 Jahren [41] und daraufhin wiederholt [42–44] gezeigt, dass es direkt mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch, der ST-Senkung und dem kardiovaskulären Risiko korreliert. In den zahlreichen großen klinischen Studien der vergangenen Jahrzehnte über die Wirkungen von verschiedensten Medikamenten bei arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK und/oder Myokardinfarkt wurden jedoch nicht die Wirkungen dieser Substanzen auf das Kreuzprodukt publiziert und daher auch keinerlei Angaben über dessen Einflüsse auf Morbidität und Mortalität gemacht. Es liegen daher bis heute keine Informationen über die klinische Aussagekraft des Kreuzprodukts vor, obwohl die dafür notwendigen Daten in den Outcome-Studien erhoben wurden und damit in großen Datenspeichern sehr wohl vorhanden sind.

Wir verglichen selbst vor 8 Jahren an 12 gesunden Freiwilligen die Wirkungen von Bisoprolol (reiner Betablocker), Carvedilol (Alpha- und Betablocker) und Doxazosin (reiner Alphablocker) [31]. In dieser Studie erhielten die Probanden im Rahmen einer randomisierten überkreuzten Doppelblindstudie orale Einzeldosen von 5 mg Bisoprolol, 50 mg Carvedilol und 4 mg Doxazosin in Abständen von jeweils einer Woche. Herzfrequenz und Blutdruck wurden 4 Stunden nach Einnahme jeder einzelnen Substanz in Ruhe gemessen und brachten folgende Ergebnisse: Der Blutdruck wurde durch alle 3 Substanzen signifikant und in ähnlichem Ausmaß gesenkt. Das Kreuzprodukt wurde von Bisoprolol (–18 %;  $p < 0,05$ ) und Carvedilol (–16 %;  $p < 0,05$ ) gesenkt, von Doxazosin jedoch signifikant erhöht (+7 %;  $p < 0,05$ ) (Abb. 3). Entsprechend diesen Ergebnissen erscheint es daher wenig überraschend, dass mit Alphablockern wie Doxazosin trotz hervorragender blutdrucksenkender Wirkung bisher kein Benefit im Hinblick auf Morbidität und Mortalität ge-

zeigt werden konnte. Dazu passt auch die Tatsache, dass die Verwendung von Doxazosin in der großen ALLHAT-Studie frühzeitig gestoppt werden musste, nachdem gezeigt wurde, dass mit Doxazosin nicht nur eine signifikant höhere Anzahl von Insulten (+19 %;  $p < 0,05$ ), sondern vor allem > 2× häufiger Herzinsuffizienz auftrat als mit Chlorthalidon (+104 %;  $p < 0,001$ ) [45].

Ein ähnlicher Anstieg der Herzfrequenz wie für Doxazosin wurde auch bei sublingualer, intravenöser oder intrakoronarer Applikation des Dihydropyridin-Kalziumantagonisten Nifedipin (Herzfrequenz bis zu +28 %) gefunden und weniger Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe eines Betablockers beschrieben, der vor allem diese reflektorische Tachykardie am besten verhindert [46].

Eine kürzlich erschienene Studie [47] unterstützt noch weiter die Bedeutung der Herzfrequenz bei Patienten mit Hypertonie: Sie zeigt, dass Hypertoniker mit einer nächtlichen Herzfrequenz von > 65/Min. eine um 141 % höhere ( $p = 0,001$ ) Ereignisrate hatten als jene < 65/Min. – entsprechende Konsequenzen des Kreuzprodukts wurden in dieser Studie auf Blutdruck und Herzfrequenz leider nicht angegeben, es lässt sich jedoch erwarten, dass bei dem hinlänglich bekannten Effekt des (erhöhten) Blutdrucks und dem nachgewiesenen Einfluss der Herzfrequenz auf kardiovaskuläre Ereignisse das Produkt aus diesen beiden Größen noch signifikanter mit Komplikationen korrelieren dürfte als jede einzelne für sich allein.

Nachdem also sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz klare Einflüsse auf Morbidität und Mortalität haben, wäre es naheliegend, auch die klinische Bedeutung der Kombination dieser beiden Größen, also des Kreuzprodukts, genauer zu untersuchen. Es gibt jedoch bis heute (ähnlich wie mit der Herzfrequenz) keine großen internationalen Gesellschaften, keine Kongresse und auch keine Guidelines, die sich mit dem Kreuzprodukt beschäftigt haben. Es ist daher wenig überraschend, dass es auch keine Definition der Grenzwerte zwischen zu niedrigem, normalem und zu hohem Kreuzprodukt gibt. Umso mehr erscheint es naheliegend, bereits vorhandene Daten in längst abgeschlossenen, großen klinischen Studien über Hypertonie (sowie auch jener über KHK, Myokardin-

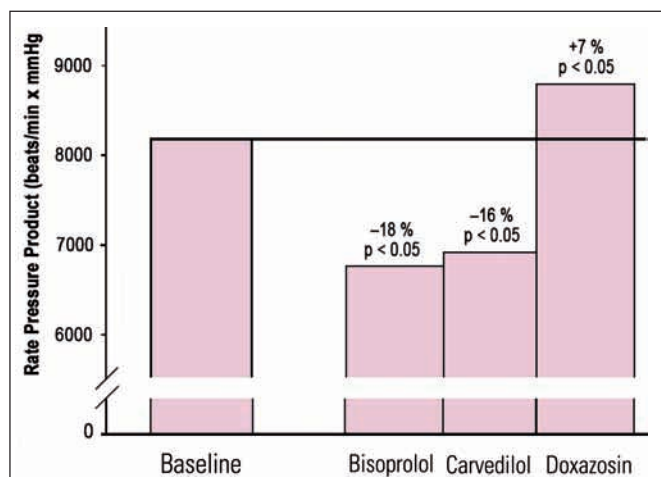


**Abbildung 2:** Wirkungen von oralen Einzeldosen von 5 mg Bisoprolol (–12 %;  $p < 0,05$ ), 50 mg Carvedilol (–5 %; n. s.) und 4 mg Doxazosin (+16 %;  $p < 0,05$ ) auf die Herzfrequenz („heart rate“) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). Erstellt nach Daten aus [31].

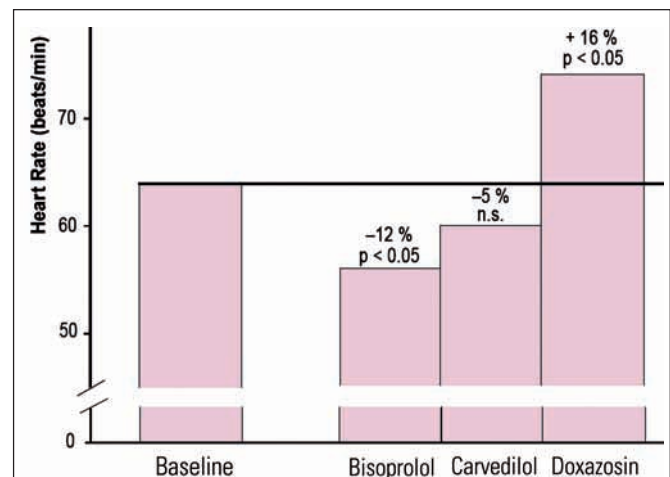


**Abbildung 3:** Wirkungen von oralen Einzeldosen von 5 mg Bisoprolol (–18 %;  $p < 0,05$ ), 50 mg Carvedilol (–16 %;  $p < 0,05$ ) und 4 mg Doxazosin (+7 %;  $p < 0,05$ ) auf das Kreuzprodukt („rate pressure product“) im Vergleich zum Ausgangswert (Baseline). Erstellt aus Daten des Autors.

farkt und Herzinsuffizienz) noch einmal gezielt auszuwerten, um die Frage zu beantworten, ob das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz ein besserer Prädiktor für Morbidität und Mortalität als Blutdruck und/oder Herzfrequenz alleine ist – entsprechend der gegenwärtig bereits vorliegenden Informationen erwarte ich auf diese Frage ein klares „Ja!“

## ■ Prädiktor Kreuzprodukt

In Zukunft könnte aus dem Kreuzprodukt sogar einer der wichtigsten Prädiktoren für die Definition des kardiovaskulären Risikos werden. Andererseits würde das Anstreben eines „Normbereichs“ nur für das Kreuzprodukt die Gefahr in sich tragen, dass Patienten mit extrem hoher Herzfrequenz, aber gleichzeitig extrem niedrigem Blutdruck (oder umgekehrt), ein „normales Kreuzprodukt“ hätten und damit „gut eingestellt“ wären. Als alleiniger „Zielwert“ (anstelle von Blutdruck und Herzfrequenz) für die Einstellung von Patienten kommt das Kreuzprodukt daher kaum infrage und es ist daher auch nicht zu erwarten, dass das Kreuzprodukt dem Blutdruck und der Herzfrequenz ihre derzeit führenden Positionen als klare Zielwerte abnehmen könnte. Bei einem Nachweis, dass die Höhe des Kreuzprodukts direkt mit der Höhe von Morbidität und Mortalität korreliert, wäre das Anstreben möglichst niedriger Kreuzprodukte und damit auch der Einsatz von Antihypertensiva, die auch die Herzfrequenz senken, gerechtfertigt – das jedoch nur zusätzlich zu und niemals anstelle von Blutdruck und Herzfrequenz.

Unser Review zeigt, dass die Herzfrequenz ein Prädiktor sowohl für Hypertonie als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen ist.

Die internationalen Gesellschaften haben sich oft mit der Messung des Blutdrucks beschäftigt, während für die Messung der Herzfrequenz keinerlei Richtlinien vorliegen. Wir empfehlen die Zusammenstellung internationaler Guidelines auch für die Messung der Herzfrequenz.

## ■ Relevanz für die Praxis

Nicht nur die Höhe des Blutdrucks, sondern auch die der Herzfrequenz korreliert in vielen Studien mit Morbidität und Mortalität. Es gilt daher, beide im (eher niedrigen) Normbereich zu halten. Dabei fällt auf, dass bis heute zwar klare Normbereiche für den Blutdruck, nicht jedoch für die Herzfrequenz definiert wurden: Offiziell gelten zwar 50–100/Min. als „normokard“, in Ruhe sollten jedoch möglichst 50–70/Min. angestrebt werden, sofern nicht andere Erkrankungen konkret dagegen sprechen. Es ist andererseits auch darauf zu achten, welche weiteren Erkrankungen beim Patienten vorliegen und dabei auch auf mögliche KHK, Herzinsuffizienz, bradykarde und tachykarde Rhythmusstörungen (vor allem Vorhofflimmern, AV-Blocks, Extrasystolie, supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien) zu achten. Bei der Gabe von Antihypertensiva ist jedoch vor allem auch darauf zu achten, dass verschiedene Gruppen völlig verschiedene Wirkungen auf die Herzfrequenz haben, wobei einerseits vor allem Betablocker

(bei Vorhofflimmern auch Kalziumantagonisten der Verapamil-Gruppe) die Herzfrequenz senken und andererseits vor allem Alphablocker und Kalziumantagonisten der Nifedipin-Gruppe die Herzfrequenz deutlich erhöhen können. Es ist daher bei der Therapie jedes (!) Patienten nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Herzfrequenz zu beachten! Bei der Messung dieser Werte ist wichtig, dass sie in Ruhe durchgeführt wird, weil vor allem bei Messungen in der Ordination bzw. im Krankenhaus bekannt ist, dass Aufregung aller Art sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz erhöhen kann. Für die Überprüfung einer guten Einstellung von Blutdruck und (!) Herzfrequenz eignet sich daher vor allem die Selbstmessung sowie auch die 24-Stunden-Messung des Blutdrucks, da von den Geräten immer auch die Herzfrequenz mitgemessen und dokumentiert wird. Es sollte daher nicht nur auf die Höhe des Blutdrucks, sondern auch auf die der Herzfrequenz ganz ausdrücklich geachtet werden!

Das Kreuzprodukt („Doppelprodukt“, „rate pressure product“) aus Herzfrequenz  $\times$  systolischem Blutdruck fasst die bekannten Risikofaktoren Blutdruck und Herzfrequenz direkt zusammen und korreliert eng mit dem myokardialen Sauerstoffbedarf. Ein „Normbereich“ des Kreuzprodukts wurde jedoch bis heute nicht definiert. Es ist daher vor allem zu beachten, dass die Höhe des Kreuzprodukts wahrscheinlich ein wichtiger Prädiktor für die Höhe des kardiovaskulären Risikos ist, aber nie der „oberste Zielwert“ für die Einstellung eines Patienten sein kann – als solcher bleiben sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz aufrecht. Eine gute Einstellung dieser beiden (!) Werte ergibt automatisch auch ein „gut eingestelltes Kreuzprodukt“. Bei der Messung von Blutdruck und Herzfrequenz sollten folgende Obergrenzen konsequent angestrebt werden: Blutdruck bei Messung in Krankenhaus oder Ordination  $< 140/90$  mmHg, bei Selbstmessung  $< 135/85$  mmHg, bei 24-Stunden-Messung  $< 125/80$  mmHg. Auf der anderen Seite ist ein Zielbereich für die Herzfrequenz bis heute noch nicht endgültig definiert, dieser sollte (bei Messung der Herzfrequenz in Ruhe!) möglichst im Bereich 50–70/Min. liegen.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint im Hinblick auf Herzfrequenz, Blutdruck und das Kreuzprodukt (Doppelprodukt) einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

1. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–52.
2. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105–87.
3. Slany J, Magometchnigg D, Mayer G, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. J Hypertonie 2007; 11: 7–11.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertension 2009; 27: 2121–58.
5. Palatini P, Julius S. Review article: Heart rate and the cardiovascular risk. J Hypertension 1997; 15: 3–17.
6. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1104–6.

7. Palatini P, Casiglia E, Julius S, et al. High heart rate. Arch Intern Med 1999; 159: 585–92.
8. Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population. Hypertension 1999; 33: 44–52.
9. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, et al. Heart rate and mortality. J Intern Med 2000; 247: 231–9.
10. Palatini P, Lutgarde T, Staessen JA, et al.; Syst-Eur Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. Arch Intern Med 2002; 162: 2313–21.
11. Perk G, Stessman J, Ginsberg G, et al. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 1260–4.
12. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: A major risk factor for cardiovascular disease. Clin Exp Hypertension 2004; 26: 637–44.
13. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. N Engl J Med 2005; 352: 1951–8.
14. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967–74.
15. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. J Hypertension 2006; 24: 603–10.
16. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: Implications for antihypertensive drug therapy. Drugs 2006; 66: 133–44.
17. Cook S, Togni M, Schaub MC, et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? Eur Heart J 2006; 27: 2387–93.
18. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al.; Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 823–30.
19. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. Eur Heart J 2007; 28: 3012–9.
20. Tverda A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardio-vascular causes: a 12 year follow-up study of 379 843 men and women aged 40–45 years. Eur Heart J 2008; 29: 2772–81.
21. Okin PM, Wachtell K, Kjeldsen SE, et al. Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients (The LIFE Study). Clin Arrh Electrophysiol 2008; 1: 337–43.
22. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1482–9.
23. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. Am J Cardiol 2008; 101: 865–9.
24. Julius S, Palatini P, Kjeldsen S, et al. Tachycardia predicts cardiovascular events in the VALUE trial. J Clin Hypertension 2010; 12: 529.
25. Okin P, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. Eur Heart J 2010; 31: 2271–9.
26. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. Simplifying cardiovascular risk estimation using resting heart rate. Eur Heart J 2010; 31: 2141–7.
27. Fosbøl EL, Seibaek M, Brendorp B, et al.; DIAMOND study group. Long-term prognostic importance of resting heart rate in patients with left ventricular dysfunction in connection with either heart failure of myocardial infarction: The DIAMOND study. Int J Cardiol 2010; 140: 279–86.
28. Cooney MT, Vartiainen T, Laatikainen T, et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. Am Heart J 2010; 159: 612–9.
29. Paul L, Hastie CE, Li WS, et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. Hypertension 2010; 55: 567–74.
30. Ho JE, Bittner V, deMicco DA, et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (data from the TNT trial). Am J Cardiol 2010; 105: 905–11.
31. Stoschitzky K, Koshucharova G, Zweiker R, et al. Different effects of propranolol, bisoprolol, carvedilol and doxazosin on heart rate, blood pressure, and plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine. J Clin Basic Cardiol 2003; 6: 69–72.
32. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. J Am Med Assoc 2000; 283: 1967–75.
33. Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. Drugs 1985; 30: 182–274.
34. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. Prog Cardiovasc Dis 2004; 47: 34–57.
35. Fox K. Ivabradine: Advantages throughout the cardiovascular continuum. Eur Heart J 2010; 31 (Suppl C): C16–C20.
36. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al.; INI-TIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>1</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529–36.
37. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSO-CIATE Study Investigators. Efficacy of the I<sub>1</sub> current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009; 30: 540–8.
38. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–16.
39. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.
40. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376: 886–94.
41. Nelson RR, Gobel FL, Jörgensen CR, et al. Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. Circulation 1974; 50: 1179–89.
42. Gobel FL, Nordstrom LA, Nelson RR, et al. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. Circulation 1978; 57: 549–56.
43. Gleim GW, Coplan NL, Scandura M, et al. Rate pressure product at equivalent oxygen consumption on four different exercise modalities. J Cardiopulm Rehab 1988; 8: 270–5.
44. Uen S, Baulmann J, Düsing R, et al. ST-segment depression in hypertensive patients is linked to elevations in blood pressure, pulse pressure and double product by 24-h Cardiotens monitoring. J Hypertension 2003; 21: 977–83.
45. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. J Am Med Assoc 2000; 283: 1967–75.
46. Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. Drugs 1985; 30: 182–74.
47. Fácila L, Pallarés V, Peset A, et al. Twenty-four-hour ambulatory heart rate and organ damage in primary hypertension. Blood Pressure 2010; 19: 104–9.

#### Univ.-Doz. Dr. med. Kurt Stoschitzky

Geboren 1958. Promotion zum Dr. med. univ. an der Karl-Franzens-Universität Graz 1985. Ausbildung zum praktischen Arzt und Notarzt am LKH Hartberg, Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin am LKH Hartberg und an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz. Ausbildung zum Zusatzfacharzt für Kardiologie an der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz. Auslandsaufenthalt an der Abteilung für Kardiologie am Universitätsspital Zürich 1993–1994. Habilitation zum Univ.-Doz. für Innere Medizin 1997. Klinischer Prüferarzt 2002, Zusatzfacharzt für Internistische Intensivmedizin 2004.

Spezielle Interessen: Arterielle Hypertonie, Betablocker, Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6

#### Cenipres® 10 mg/20 mg-Tabletten

**Zusammensetzung:** 10 mg Enalaprilmaleat, 20 mg Nitrendipin. **Hilfsstoffe:** Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Cenipres darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: • bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, • bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem, • Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft, • bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall, • bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere), • bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie, • bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten, • bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-) Hemmer und Kalziumkanalblocker. ATC-Code: C09B. **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** Ferrer Internacional S.A., Gran Vía de Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (Spanien). **Stand der Fachkurzinformation:** November 2009

**Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

 Gebro Pharma

# GEMEINSAME JAHRESTAGUNG

## 4. und 5. November 2011, Gmunden

### ABSTRACTS DER HYPERTENSIologischen PRÄSENTATIONEN

(in alphabetischer Reihenfolge der Erstautoren)

#### Myocardial PDK (Pyruvate Dehydrogenase Kinase) Is Differentially Regulated by Antihypertensive Drugs like Betablockers

S. Gasser<sup>1</sup>, S. Pätzold<sup>1</sup>, E. Holzwart<sup>1</sup>, K. Ablasser<sup>1</sup>, D. von Lewinski<sup>1</sup>, B. Pieske<sup>1</sup>, H. Mächler<sup>2</sup>, A. Trantner-Yates<sup>2</sup>, K.-H. Tscheliessnig<sup>2</sup>, H. Mangge<sup>3</sup>, E. Kraigher-Krainer<sup>4</sup>, R. Gasser<sup>1</sup>

Depts of <sup>1</sup>Cardiology and <sup>2</sup>Cardiovascular Surgery; <sup>3</sup>Center for Medical Research (ZMF), Medical University of Graz, Austria; <sup>4</sup>Brigham and Women's Hospital, Cardiovascular, Boston, MA, USA

Pyruvate dehydrogenase kinase isoforms inhibit pyruvate dehydrogenase, which constitutes an important step in glucose metabolism. It is involved in various phenomena of aging and its expression changes with age, which is generally not well-understood as yet. Cardiac metabolism of glucose is very tightly controlled in order to maintain the variable energy demand required by cardiac tissue. Energy metabolism of the cardiac myocyte can be regulated within seconds up to a few minutes or chronically regulated within the time frame of hours to days. Glucose metabolism is activated in early myocardial ischemia and in response to an increased need of high-energy phosphate in the healthy heart during extreme physical activity. In myocardial ischemia, inhibition of PDK expression would be beneficial in order to shift myocardial metabolism from the adult towards the fetal phenotype, thus metabolising more glucose than fat in order to preserve myocardial integrity.

Myocardial tissue probes derive from the right auricle of patients undergoing cardiac surgery. A small part of the right auricle is removed when the heart is put on extra-corporal circulation. This sample is then placed in cooled Tyrode solution and hypoxia is brought about by switching 100 % oxygen to 100 % nitrogen (hypoxia) in 1 of the 2 chambers. By doing so, we are able to compare ischemic and non-ischemic tissues of the same patient. Snap-frozen samples are stored at -70 °C until RNA isolation. Quality of isolated RNA is analysed by Agilent's Bioanalyzer 2100 system. Arrays are scanned with the AB1700 Chemiluminescence Array Reader and images as well as data are processed using the PANTHER software.

In our microarray experiments, we find that, in particular, PDK isoform 4 is significantly less expressed under nebivolol both during O<sub>2</sub> perfusion and simulated ischemia, an effect practically negligible under atenolol. Here, nebivolol also exhibits a unique cardioprotective property different from standard betablockers.

We find that, without the influence of betablockers, there is no significant regulation of PDK expression during myocardial ischemia. There is just a trend towards a decrease in PDK gene expression. There is, however, a significant difference between the expression of PDK during myocardial ischemia in the presence of atenolol ( $3.62 \pm 0.18$ ) and nebivolol ( $1.97 \pm 0.06$ ;  $\pm$  SEM;  $p \geq 0.05$ ): PDK expression is decreased during normoxia (trend) and ischemia (significant) in the presence of nebivolol.

Here, confirmed by real-time PCR, the finding that PDK gene expression is down-regulated by nebivolol compared to atenolol in normoxia (trend, not statistically significant) and simulated ischemia/hypoxia (statistically significant) may argue for a higher protec-

tive, anti-ischemic but also anti-anginal metabolic potential of nebivolol compared to standard betablockers like atenolol. Especially patients with angina may profit from this particular property of nebivolol over atenolol.

#### U-Shaped Relationship of Left Ventricular Ejection Duration and All-Cause Mortality

A. Haiden, A. Zittmayr, M. Suppan, B. Eber, T. Weber  
Abt. für Innere Medizin II, Klinikum Wels-Grieskirchen, Österreich

**Introduction** In the past, studies showed that when left ventricular systolic failure occurs, left ventricular ejection time shortens. A more recent study demonstrated that diastolic dysfunction is accompanied by a prolongation of the left ventricular ejection time index (LVETI). The aim of this study was to examine the relation of LVETI to mortality in an elderly population.

**Methods** We prospectively enrolled 852 patients without significant valvular disease who had undergone cardiac catheterisation for suspected CAD in 2001 and 2002. Mortality data were assessed by telephone interviews with GPs, from our hospital records, and the national mortality register of "Statistics Austria". LVETI was measured non-invasively using radial applanation tonometry.

**Results** Data of 852 patients (60.7 % male, mean age 64.8 years) were reviewed and over a mean follow-up of 99 months 183 deaths occurred among the cohort. LVETI was significantly associated with age, heart rate, SBP, DBP, BNP levels, and EF. In multivariate regression analysis after correction for those factors, shortened LVETI was significantly and independently associated with decreased EF. Both patients with prolonged and shortened (1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> tertile) LVETI showed a decreased survival probability ( $p < 0.05$  in log-rank-test) compared to those with normal LVETI (2<sup>nd</sup> tertile)

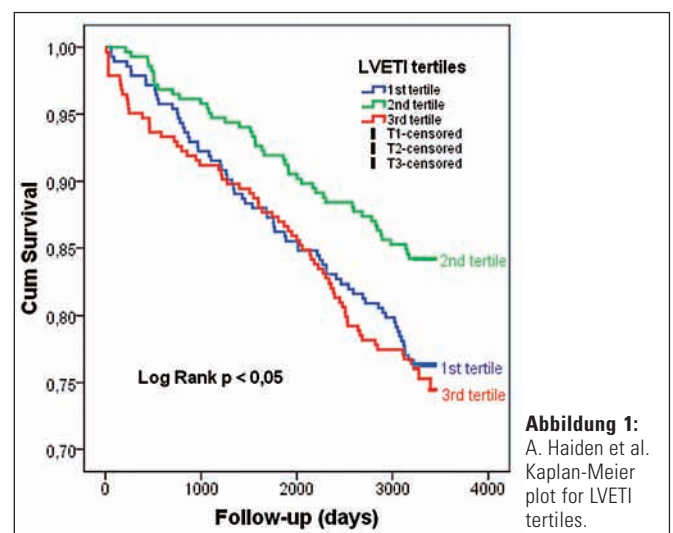


Abbildung 1:  
A. Haiden et al.  
Kaplan-Meier  
plot for LVETI  
tertiles.

**(Figure 1).** A multivariate Cox proportional hazard regression analysis including the covariates age, systolic left ventricular function, gender, heart rate, BNP levels, SBP, DBP, presence of hypertension, diabetes, medication, and presence and extent of CAD showed that a prolonged LVETI (3<sup>rd</sup> vs 2<sup>nd</sup> tertile) is significantly associated with a 16.6-% increase of mortality risk (HR). Patients with shortened LVETI (1<sup>st</sup> vs 2<sup>nd</sup> tertile) showed a 17.4-% increased mortality risk (HR).

**Conclusion** We observed a U-shaped relation between LVETI and mortality. Increased mortality of those patients with shortened LVETI seems to be partly due to decreased left ventricular systolic function. For those with prolonged LVETI, this effect may be mediated by diastolic dysfunction, although no measurements of diastolic performance were obtained in this study.

### Antihypertensive Mehrfachtherapie verbessert die Blutdruckkontrolle nach Nierentransplantation: Single-Center-Erfahrungen der vergangenen 2 Jahrzehnte

K. Hohenstein<sup>1</sup>, A. Habicht<sup>1</sup>, T. Prikozovich<sup>1</sup>, P. Hlavac<sup>1</sup>, D. Dunkler<sup>2</sup>, B. Watschinger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abt. für Nephrologie und Dialyse, Univ.-Klinik für Innere Medizin III;

<sup>2</sup>Institut für Medizinische Statistik, Informatik und intelligente Systeme, Medizinische Universität Wien, Österreich

**Hintergrund** Die Bedeutung der arteriellen Hypertonie für das Organ- und Patientenüberleben nach Nierentransplantation war in den vergangenen Jahren Fokus unterschiedlicher Studien. Ziel der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, ob sich seit 1990 die Blutdruckkontrolle und die Art der antihypertensiven Therapie bei nierentransplantierten Patienten verändert/verbessert hat.

**Methode** Bei 836 Patienten mit funktionierendem Transplantat ein Jahr nach der Transplantation, die in unterschiedlichen Perioden 1990/1991 (n = 129), 1995/1996 (n = 103), 2000/2001 (n = 188), 2002/2003 (n = 128), 2004/2005 (n = 138) und 2008/2009 (n = 150) transplantiert und an der nephrologischen Abteilung der Medizinischen Universität Wien nachbetreut wurden, wurden die Anzahl der antihypertensiven Medikamente sowie die im Rahmen von Patientenselbstmessungen erhobenen Blutdruckwerte analysiert.

**Ergebnisse** Seit 1990, vor allem aber zwischen 1996 und 2000, kam es zu einem deutlichen Anstieg antihypertensiver Mehrfach-

kombinationstherapien (Anstieg der mittleren Zahl von Substanzklassen von  $1,9 \pm 1,2$  [1990/1991] auf  $2,6 \pm 1,5$  [2008/2009];  $p < 0,001$ ). Parallel dazu ist sowohl im systolischen, als auch im diastolischen Blutdruck ein signifikanter Abfall in normotone Blutdruckbereiche nachweisbar ( $p < 0,001$ ) (**Abb. 2**). Im Beobachtungszeitraum kam es gleichzeitig zu einem signifikanten Anstieg des Empfängeralters von  $46,8 \pm 13,1$  auf  $52,6 \pm 14,3$  Jahre.

**Schlussfolgerung** In den vergangenen 15 Jahren ist es gelungen, die Blutdruckeinstellung nierentransplantierten Patienten wesentlich zu verbessern. Dies gelang durch den verstärkten therapeutischen Einsatz antihypertensiver Mehrfachkombinationen. Ähnlich wie in anderen Studien sind im Mittel 2–3 Substanzen notwendig, um normotone Blutdruckwerte  $\leq 130/80$  mmHg zu erzielen.

### Ein Jahr renale Denervation in Innsbruck: Ein Erfahrungsbericht von 6 Fällen

C. Koppelstätter<sup>1</sup>, M. Frick<sup>2</sup>, O. Pachinger<sup>2</sup>, G. Mayer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nephrologie und Hypertensiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin IV; <sup>2</sup>Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Die renale Denervation ist ein seit knapp 2 Jahren zur Verfügung stehendes, neues minimalinvasives Verfahren, mit dessen Hilfe der Blutdruck bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie trotz maximierter medikamentöser Therapie mit gutem Erfolg langfristig gesenkt werden kann. Zwei Studien konnten bereits einen Nutzen für 90 % der behandelten Patienten zeigen, wobei kaum Nebenwirkungen zu verzeichnen waren.

In Innsbruck wurde dieses Verfahren erstmalig im Oktober 2010 durchgeführt. Von den 10 behandelten Patienten konnten aktuell bei 6 Patienten die Blutdruckwerte 3 Monate nach Intervention bestimmt werden. Die aktuellen Einschlusskriterien inkludieren einen systolischen Blutdruck  $\geq 160$  mmHg ( $\geq 150$  mmHg bei Diabetes mellitus) mit mindestens einer 3-fachen antihypertensiven Therapie, Lebensalter  $> 18$  Jahre und eine glomeruläre Filtrationsrate  $> 45$  ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>. Die Ausschlusskriterien umfassen neben einer mangelnden Compliance und Schwangerschaft den Zustand nach Nierentransplantation, sekundäre Hypertonie, Schrittmacher/ICD-Implantation sowie eine signifikante Aortenstenose.

Die bereits behandelten Patienten (4 Frauen, 2 Männer) wiesen trotz einer maximalen antihypertensiven Medikation, bestehend aus 5–7 verschiedenen Medikamenten, anhaltende Blutdruckerhöhungen  $> 160$  mmHg systolisch auf.

Die 3-Monats-Daten zeigten erfreulicherweise ein Absinken des arteriellen Blutdrucks (**Abb. 3**), ähnliches ist auch in den verfügbaren 6-Monats-Daten ersichtlich. Bei einigen Patienten konnte deshalb schon die antihypertensive Medikation reduziert werden. Dabei wurde patientenspezifisch mit dem Absetzen des jeweils nebenwirkungsreichsten Präparats begonnen (insbesondere zentral wirksame Antihypertensiva und periphere Vasodilatoren).

Zusammenfassend stimmen die bisherigen Ergebnisse der in Innsbruck behandelten Patienten mit den bereits publizierten Studien überein. Die renale Denervation stellt damit für Patienten mit therapie-

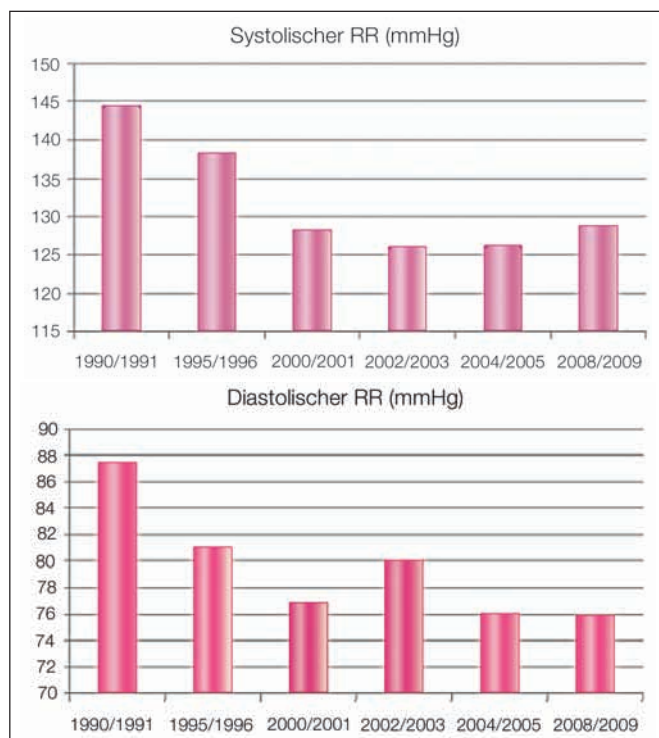


**Abbildung 2:** K. Hohenstein et al. Absinken der Blutdruckwerte in normotone Bereiche durch steigenden Einsatz antihypertensiver Mehrfachkombinationstherapien.

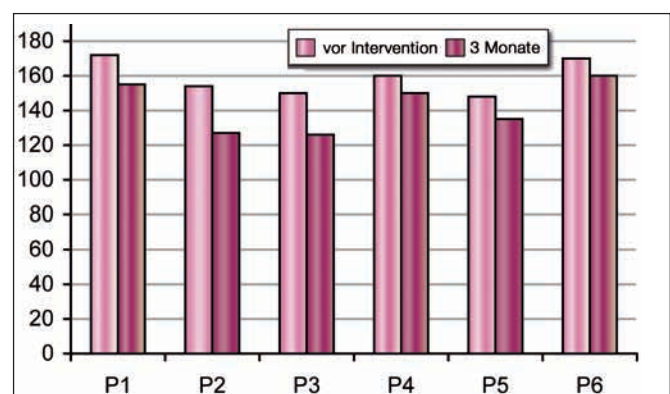


**Abbildung 3:** C. Koppelstätter et al. Die 3-Monats-Daten zeigen ein Absinken des arteriellen Blutdrucks.

resistenter arterieller Hypertonie eine potente Therapieoption dar. Bei jedoch fehlenden Langzeitdaten empfehlen wir weiterhin eine strenge Indikationsstellung beizubehalten.

## 6. Wiener Herz-Kreislauf-Event

D. Magometschnigg<sup>1</sup>, J. Thonhauser<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Hypertoniker, Wien; <sup>2</sup>Agentur Hke/spiritone, Wien, Österreich

**Einleitung** Seit 2004 wird jährlich in Wien unter der wissenschaftlichen Leitung des Institutes für Hypertoniker von der Eventagentur Spirit One ein Herz-Kreislauf-Event (HKE) durchgeführt, der von einer Sponsorengruppe („Ein Herz für Wien“, Daiichi Sankyo, Boso, Österreichische Hochdruckliga) finanziert wird. 2010 fand der 6. HKE statt.

Ziele des HKEs sind die Erhebung des Risikoprofils der Gemeindebewohner und die Förderung des Gesundheitsbewusstseins der Teilnehmer.

**Methode** Im öffentlichen Raum wird die Bevölkerung von trainierten Laien animiert, an einem Gesundheitsgewinnspiel teilzunehmen. Die anonymisierte Spielkarte, in die gemessene und erfragte kardiovaskuläre Risikofaktoren eingetragen werden, hat 3 Funktionen:

1. Sie ist ein aktives Los, mit dem die Spieler an einer Verlosung teilnehmen.
2. Sie ist eine Gesundheitscheckkarte, in die das individuelle kardiovaskuläre Risiko des Teilnehmers aufgenommen wird.
3. Sie ist ein Datenblatt, mit dessen Hilfe eine grobe Analyse des Risikomusters der Bevölkerung durchgeführt werden kann.

**Ergebnisse** Am 6. HKE haben nach Schätzungen 7500 Menschen aktiv teilgenommen. Bei ca. 4000 Teilnehmern wurde zumindest ein kardiovaskulärer Risikofaktor erhoben. 1300 Personen haben die Spielkarte vollständig ausgefüllt. Die Analyse einer Stichprobe hat folgendes ergeben:

**Teilnehmer** 55 % Frauen, 45 % Männer; Altersverteilung: bis 19 a: 4 %; 20–39 a: 21 %, 40–59 a: 42 %; 60–80 a: 29 %; > 80 a: 4 %. Raucher 30 %; Bauchumfang Frauen > 88 cm: 48 %; Bauchumfang Männer > 102 cm: 73 %; Blutdrucke < 140 mmHg syst.: 51 %; > 160 mmHg 14 %; Blutzuckerwerte: > 110 mg/dl: 33 %; > 126 mg/dl 16 %. Cholesterinbewusstsein: 75 % kennen ihren Wert nicht. 25 % glauben den Wert zu wissen. Von diesen glauben 41 % dass der Wert normal ist. Pulswellengeschwindigkeit: Bei 45 % > 9,5 m/Sek. 15 % aller Teilnehmer ohne Risikofaktor.

**Zusammenfassung** Die Wiener haben mehrheitlich veränderbare Herz-Kreislauf-Risiken, leben aber gemeinsam mit der Gesundheitspolitik nach dem „Lieben-Augustin-Prinzip“. Sie starten als Raucher, werden rasch mehrheitlich zu dick, hyperten und diabetisch. Sie sind sich ihres Gesundheitsrisikos nicht bewusst und haben zu einem großen Teil gestörte Gefäßfunktionen. Warum dieses Szenario nicht als aufregendes Problem aufgegriffen und warum nicht gegengesteuert wird, ist unbegreiflich.

## Evaluierung eines strukturierten Schulungsprogramms für Hypertoniker

S. Perl<sup>1</sup>, V. Riegelnik<sup>1</sup>, C. Kos<sup>1</sup>, P. Mrak<sup>3</sup>, H. Ederer<sup>3</sup>, I. Rakovac<sup>4</sup>, P. Beck<sup>4</sup>, G. Klimaf<sup>5</sup>, T. Pieber<sup>2</sup>, R. Zweiker<sup>1</sup>

Abteilungen für <sup>1</sup>Kardiologie und <sup>2</sup>Endokrinologie, Medizinische Universität Graz;

<sup>3</sup>Österreichische Ärztekammer, Graz; <sup>4</sup>Joanneum Research Forschungsgesellschaft, Graz; <sup>5</sup>Gebietskrankenkasse für Steiermark, Graz, Österreich

**Einleitung** Trotz gesteigerter Aufmerksamkeit und ausgereifter therapeutischer Möglichkeiten bleibt die Hypertonie der stärkste kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktor. Dabei spielen patientenabhängige Faktoren wie Lebensstil und Compliance eine entscheidende Rolle. Aufbauend auf diesem Wissen zeigte bereits die DAFNE-Studie große Erfolge eines Schulungsprogramms für Diabetiker. Da wir uns ähnliche Erfolge auch bei Hypertonikern erhofften, wurde das Projekt Herz.Leben gestartet. Das Schulungsprogramm basiert auf einem strukturierten Curriculum in Zusammenarbeit von Ärzten und diplomierter Pflegekraft. Gruppen von 6–10 Patienten werden in Blutdruckselbstmessung, gesunder salzreicher Diät, Ausdauerbe-

wegung und medikamentöser Therapie unterwiesen. Um den isolierten Effekt der Schulungsteilnahme darzulegen, wurde diese prospektive, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie initiiert.

**Methodik** Zwischen 2007 und 2010 wurde 256 Patienten in 13 Zentren (9 allgemeinmedizinische Ordinationen, 4 Ambulanzen für Innere Medizin) eingeschlossen. Die initiale Evaluierung der Patienten erfolgte zum Zeitpunkt T0, es folgten Visiten nach 6 (T6) und 12 (T12) Monaten. Die Patienten jedes Zentrums wurden in 2 Gruppen randomisiert: G-I wurde sofort geschult (T0), G-II nach T6.

**Ergebnisse** Charakteristika und Blutdruck der Patienten zu Baseline waren vergleichbar (Ordnationsblutdruck G-I vs. G-II 158 ± 18/88 ± 11 and 161 ± 18/88 ± 14 mmHg; n. s./n. s.). Zum Zeitpunkt T6 zeigte sich der systolische Blutdruck in G-I sowohl in der Ordinationsmessung (142 ± 17/81 ± 11 vs. 150 ± 24/84 ± 12; p < 0,01/n. s.) als auch in der Blutdruckselbstmessung (134 ± 8/80 ± 8 vs. 142 ± 16/82 ± 9; p < 0,01/n. s.) signifikant reduziert verglichen mit G-II. Zum Zeitpunkt T12 waren bereits alle Patienten geschult, wodurch der Unterschied wieder aufgehoben wurde.

**Konklusion** Die Ergebnisse dieser multizentrischen randomisierten Untersuchung liefern signifikante Evidenz für einen Benefit durch die Teilnahme am strukturierten Schulungsprogramm. Die positiven Effekte scheinen auf die bessere Information und das Patienten-Empowerment zurückzuführen zu sein. Es wäre wünschenswert, Schulungsprogramme für Hypertoniker als Versorgungsstandard flächendeckend anbieten zu können.

## Korrelation zwischen hochsensitivem CRP und Knöchel-Arm-Index bei Patienten mit arterieller Hypertonie

V. Riegelnik<sup>1</sup>, S. Perl<sup>1</sup>, T. Augustin<sup>2</sup>, B. M. Pieske<sup>1</sup>, R. Zweiker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; <sup>2</sup>Joanneum Research Forschungsgesellschaft, Graz, Österreich

**Einleitung** Die arterielle Hypertonie stellt einen bedeutenden Risikofaktor für Koronargefäßerkrankungen, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz, Aortenaneurysma und für chronische Niereninsuffizienz dar. Bereits leicht erhöhte Blutdruckwerte führen zu einer reduzierten Lebenserwartung.

Das hochsensitive CRP (hsCRP) ist ein nicht-spezifischer Entzündungsparameter und konnte als Screening-Marker für Arteriosklerose nachgewiesen werden. Entsprechend den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie kann der Knöchel-Arm-Index (ABI) zur Risikostratifizierung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität herangezogen werden. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen hsCRP-Plasmakonzentration und ABI-Messwerten bei Patienten mit arterieller Hypertonie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko evaluiert.

**Design und Methoden** 93 hypertensive Patienten (51 % männlich, mittleres Alter 63 ± 11 Jahre) wurden im Rahmen des „Herz.Leben“-Schulungsprogramms rekrutiert und in einer retrospektiven Analyse bezüglich hsCRP und ABI verglichen. Die ABI-Messungen wurden gemäß den aktuell gültigen Richtlinien durchgeführt (ABI-100, Boso, Austria).

**Ergebnis** 30 Patienten zeigten eine Erhöhung der hsCRP-Plasmakonzentration von > 3 mg/dl (erhöhtes arteriosklerotisches Risiko), 40 Patienten mit einer hsCRP-Plasmakonzentration zwischen 1 und 3 (moderates Risiko) und bei 23 Patienten lagen die Plasmakonzentrationen des hsCRP < 1 (geringes Risiko).

Bei 76 Patienten wurden ABI-Werte zwischen 0,9 und 1,2 gemessen (Normalwert), bei 10 Patienten waren die ABI-Werte < 0,9 als Indikator eines subklinischen oder klinisch manifesten PAVK, 7 Patienten zeigten ABI-Werte > 1,2 als Hinweis für eine Mediasklerose.

Unsere Analyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen ABI-Werten der linken und der rechten Seite. Die Korrelation zwischen hsCRP und ABI links war –0,05, zwischen hsCRP und ABI rechts –0,02, somit konnte keine signifikante Korrelation gezeigt werden. Alle Werte sind in **Tabelle 1** dargestellt.

**Tabelle 1:** V. Riegelnik et al. Korrelation zwischen hsCRP und ABI links und rechts.

|           | ABI links |         |       | ABI rechts |         |       |
|-----------|-----------|---------|-------|------------|---------|-------|
|           | < 0,9     | 0,9-1,2 | > 1,2 | < 0,9      | 0,9-1,2 | > 1,2 |
| hsCRP < 1 | 1         | 22      | 0     | 2          | 19      | 2     |
| hsCRP 1-3 | 8         | 28      | 2     | 3          | 32      | 4     |
| hsCRP > 3 | 7         | 22      | 1     | 4          | 25      | 1     |

**Zusammenfassung** Unsere Analyse konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen hsCRP und ABI-Werten bei Patienten mit arterieller Hypertonie zeigen. Für eine Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sollten beide Methoden angewendet werden.

## Regulation of Angiogenesis in Pressure-Overload Myocardial Hypertrophy

E. Scherr<sup>1</sup>, R. Gasser<sup>2</sup>, B. Pieske<sup>2</sup>, I. Friehs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiovascular Research Laboratory, Children's Hospital, Harvard University, Boston, USA; <sup>2</sup>Dept of Cardiology, Medical University of Graz, Austria

**Objective** Pressure overload constitutes a key feature in arterial hypertension. Inadequate capillary growth in pressure-overload left ventricular hypertrophy impairs myocardial perfusion and substrate delivery, contributing to progression and heart failure. New capillary development is tightly regulated by a variety of factors such as pro-angiogenic growth factors like Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and endogenous angiogenesis inhibitors such as the splice variant of VEGF Receptor-1 (sVEGFR-1). Binding of VEGF to sVEGFR-1 restricts the amount of VEGF available for VEGFR-2 activation to induce angiogenesis. We sought to determine whether blocking of sVEGFR-1 with Placental Growth Factor (PIGF), which selectively targets sVEGFR-1, releases VEGF to induce angiogenesis, and thereby delays heart failure.

**Methods** Pressure-overload hypertrophy was achieved by banding the descending aorta in 10-day-old rabbits. At 4 wks and 6 wks of age, hypertrophied animals were treated with intra-pericardial administration of rhPIGF (2 µg/kg). Shorting fraction (SF) determined by transthoracic echocardiography was used to measure contractile function. At 7 wks of age (decompensation, heart failure), capillary density (immunohistochemistry) and VEGF release from sVEGFR-1 (ELISA) were measured in age-matched controls (C), untreated hypertrophied (H), and PIGF-treated hypertrophied hearts (PIGF). Data are expressed as mean ± SEM with ANOVA for significance testing ( $p \leq 0.05$ ).

**Results** Contractile function was preserved in hypertrophied hearts treated with PIGF compared to untreated hypertrophy (PIGF:  $43.4 \pm 2.1$  % SF vs H:  $16.81 \pm 1.3$  % SF vs C:  $42.4 \pm 1.9$  % SF;  $p \geq 0.05$ ). Capillary density was significantly increased in PIGF-treated versus untreated hypertrophied and control hearts (PIGF:  $1.86 \pm 0.07$  vs H:  $0.733 \pm 0.02$  vs C:  $1 \pm 0.01$  capillaries/nuclei;  $p < 0.001$ ). PIGF-treated hearts showed a significant increase in free, unbound VEGF protein compared to untreated hypertrophied hearts (PIGF:  $0.021 \pm 0.001$  vs H:  $0.01 \pm 0.0005$  pg/ml;  $p \geq 0.05$ ).

**Conclusion** These results indicate that treatment with PIGF releases sufficient VEGF from soluble VEGFR-1 to promote capillary growth and thereby preserves contractile function and delays the onset of failure in pressure-overload hypertrophy.

## TAKE CARE: Kardiovaskuläre Risikoeinschätzung und leitlinienbezogene antihypertensive Therapie im niedergelassenen Bereich

J. Slany<sup>1</sup>, G. Nirmberger<sup>2</sup>, L. Pittrow<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Wien; <sup>2</sup>Bioconsult GmbH, Perchtoldsdorf; <sup>3</sup>Takeda Pharma Österreich, Wien, Österreich

**Einleitung** Die Anwendung der Leitlinien der ESH/ESC von 2007 und deren Revision 2009 zur Diagnostik, Risikoeinschätzung und

Behandlung der Hypertonie im niedergelassenen Bereich ist in Österreich nicht bekannt.

**Fragestellungen** Ziel dieser nicht-interventionellen Studie war die Evaluierung der Risikobeurteilung von Hypertonikern anhand der vorhandenen Befunde und der Risikokarte der ESH/ESC durch niedergelassene Ärzte im Vergleich zu einer unabhängigen zentralen Auswertung, weiters die Umsetzung der Empfehlung, im Hochdruckstadium 2 und 3 mit einer Kombinationsbehandlung zu beginnen, sowie die Dokumentation der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Candesartan.

**Ergebnisse** Österreichweit wurden in Praxen 3488 Hochdruckpatienten (50,9 % Frauen) mit einem mittleren Alter von  $63,9 (\pm 11,6)$  Jahren erfasst. 62,4 % waren antihypertensiv vorbehandelt. Der Blutdruck betrug initial  $158,8 \pm 15,2/92,0 \pm 9,4$  mmHg und sank nach 12 Wochen intensiver Behandlung mit Candesartan ± Hydrochlorothiazid auf  $134,3 \pm 11,0/81,0 \pm 7,3$  mmHg. 15,2 % der Patienten hatten 1–2 Risikofaktoren, 43,2 % hatten  $\geq 3$  oder ein metabolisches Syndrom, subklinische Organschäden oder Diabetes, 39,9 % wiesen eine klinisch manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankung auf. Während nach den Kriterien der ESH/ESC 46,5 % der Patienten ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen, waren es nach Einschätzung der behandelnden Ärzte nur 15,9 %. Insgesamt war bei ca. 60 % der Patienten die Bewertung des Risikos durch den behandelnden Arzt nicht korrekt, überwiegend durch Unterschätzung. Von den 2061 Patienten mit Grad-2- oder -3-Hypertonie (62,0 % aller Patienten) erhielten 317 (15,4 %) entgegen den Empfehlungen der ESH/ESC nur eine Monotherapie mit Candesartan, obwohl bei anfänglichen Blutdruckwerten von  $\geq 160/90$  mmHg der Beginn mit einer Kombinationstherapie empfohlen wird. Die Blutdruckzielwerte von  $\leq 140/90$  mmHg wurden mit Candesartan ± Hydrochlorothiazid von 81,6 % der Patienten erreicht.

**Konklusion** Leitlinieninhalte zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos und davon abgeleitete Therapiestrategien haben im niedergelassenen Bereich bisher wenig Beachtung gefunden und sollten verstärkt kommuniziert werden. Candesartan allein oder in Kombination mit Hydrochlorothiazid ist eine effektive und gut verträgliche Alternative bzw. Therapieergänzung zur Kontrolle des Blutdrucks bei der Mehrheit der Patienten.

## AGAT (or AGATM; L-Arginine-Glycine Amidotransferase) Is Not Significantly Down-Regulated by Antihypertensive Drugs like Betablockers Both in Normoxia and Hypoxia

A. Wakonig<sup>1</sup>, S. Pätzold<sup>1</sup>, E. Holzward<sup>1</sup>, K. Ablaster<sup>1</sup>, D. von Lewinski<sup>1</sup>, B. Pieske<sup>1</sup>, H. Mächler<sup>2</sup>, S. Trantner-Yates<sup>2</sup>, K.-H. Tscheliessnig<sup>2</sup>, H. Mangge<sup>3</sup>, E. Kraigher-Krainer<sup>4</sup>, R. Gasser<sup>1</sup>

Depts of <sup>1</sup>Cardiology and <sup>2</sup>Cardiovascular Surgery; <sup>3</sup>Center for Medical Research (ZMF), Medical University of Graz, Austria; <sup>4</sup>Brigham and Women's Hospital, Cardiovascular, Boston, MA, USA

Many genes and pathways have been screened in myocardial tissue of patients with congestive heart failure (CHF) and ischemia in order to provide insight into mechanisms of recovery brought about pharmacologically. In a recent paper, Cullen et al (Circulation 2006) showed that myocardial arginine-glycine amidotransferase (AGAT) gene expression showed a significant decrease during improvement of heart failure under betablockade. This was an unexpected finding, as AGAT is the rate-limiting enzyme that catalyzes formation of guanidinoacetate (GAA), the immediate precursor of creatine. It has been suggested that the return of AGAT expression from its elevated level to normal levels in recovery may be a consequence of betablocker therapy that the patients in this study underwent. The authors could verify that there is indeed creatine synthesis in myocardial tissue, whereas until 2006 it had been thought that creatine is mainly produced only in the liver and kidneys. Its myocardial expression seems to be increased in CHF and ischemia as an attempt to preserve contractile integrity, as a result of the number of functional myocytes being decreased in CHF or ischemia.

In the preliminary microarray analyses (Table 2), we found that gene expression of AGATM is down-regulated by both nebivolol

**Tabelle 2:** A. Wakonig et al. AGAT is more than 3x down-regulated in nebivolol under hypoxia as well as under normoxia. With atenolol < 2x.

|      | N <sub>2</sub> hypoxia |                      | O <sub>2</sub> normoxia |                      |
|------|------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
|      | Nebivolol:<br>Control  | Atenolol:<br>Control | Nebivolol:<br>Control   | Atenolol:<br>Control |
| AGAT | 0.33                   | 0.65                 | 0.3                     | 0.91                 |

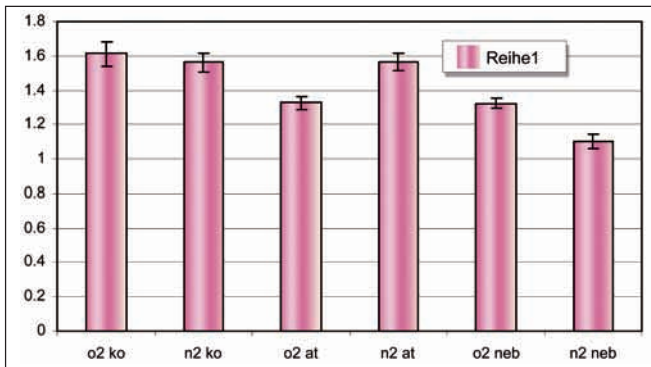


**Abbildung 4:** A. Wakonig et al. In this figure, the results from real-time PCR measurements of GATAM experiments are illustrated (o2ko: well-oxygenated, no ischemia, no drug; n2ko: experimental ischemia, no drug; o2at: well-oxygenated, no ischemia, atenolol present; n2at: experimental ischemia, atenolol present; o2neb: well-oxygenated, nebivolol present; n2neb: experimental ischemia, nebivolol present). It can be seen that, without the influence of betablockers, there is no significant regulation of AGATM expression during myocardial ischemia. There is, however, a significant difference between the expression of AGATM during myocardial ischemia in the presence of atenolol ( $1.546 \pm 0.05$ ) and nebivolol ( $1.10 \pm 0.04$ ;  $\pm$  SEM;  $p \geq 0.05$ ).

and atenolol. This regulation seemingly constitutes a class effect of betablockers.

Using real-time PCR, we could confirm the above data (**Figure 4**). While there is just a trend of down-regulation under atenolol in ischemia, there is a strong, statistically significant down-regulation of AGATM gene expression in the nebivolol group during experimental ischemia.

In fact, the excessive adrenergic drive both in untreated heart failure and likewise in ischemic heart failure as well as the increase in cellular calcium levels and creatine production ultimately lead the heart into a vicious circle resulting in progressive heart failure. Research of the past 2 decades tells us that betablockers not only are excellent antihypertensive drugs but also successfully counteract this deleterious spiral in CHF and ischemia. As to myocardial ischemia, O<sub>2</sub>-consumption correlates with the amount of cytoplasmic creatine available. The synthesis of high energy phosphate and thus oxygen consumption will be decreased in myocardial tissue prone to a lesser creatine synthesis. Thus, down-regulation of myocardial AGATM by betablockers will certainly be beneficial in myocardial protection of hypertensive patients at risk for ischemic heart disease and CHF.

## Blutdrucksenkende Wirkung von Cinacalcet bei nierentransplantierten Patienten mit persistierendem Hyperparathyreoidismus

E. Zittl<sup>1,2</sup>, E. Wössl<sup>1</sup>, G. Mayer<sup>3</sup>, K. Lhotta<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Abt. für Nephrologie und Dialyse, LKH Feldkirch; <sup>2</sup>Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch; <sup>3</sup>Abt. für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

**Einführung** Das Kalzिमimetikum Cinacalcet wird zunehmend zur Therapie eines persistierenden Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation verwendet. Tierexperimentelle Arbeiten konnten einen antihypertensiven Effekt nachweisen. In dieser klinischen Studie wurden erstmals die Kurzzeiteffekte von Cinacalcet auf den systemischen Blutdruck und die Harn Elektrolytkonzentrationen bei nierentransplantierten Patienten mit persistierendem Hyperparathyreoidismus untersucht.

**Methoden** In einer prospektiven kontrollierten Cross-over-Studie wurden 10 stabile nierentransplantierte Patienten (mittlere eGFR  $51 \pm 10$  ml/Min./1,73 m<sup>2</sup>) untersucht, die täglich Cinacalcet zur Therapie eines persistierenden Hyperparathyreoidismus einnahmen. Mittels ambulantem Oberarm-Blutdruckmonitoring wurde der arterielle systemische Blutdruck initial sowie während der Gesamtstudien-dauer von 6 Stunden nach Einnahme von 30 mg Cinacalcet oder ohne Cinacalcet alle 15 Minuten gemessen. Harnproben wurden initial sowie nachfolgend alle 2 Stunden gesammelt. Intaktes Parathormon (iPTH) wurde initial und nach 2 Stunden bestimmt.

**Ergebnisse** Mit Cinacalcet fand sich eine signifikante iPTH-Reduktion im Vergleich zur Kontrollphase ( $-37 \pm 27,7$  vs.  $-9,6 \pm 10,3$  %;  $p = 0,009$ ), die Harnkalzium- und Harnmagnesiumkonzentration stiegen im Verlauf der Studiendauer signifikant an ( $p = 0,042$  bzw.  $p = 0,007$ ) und unterschieden sich signifikant zur Kontrollphase ohne Cinacalcet. Nach 4 Stunden fand sich auch eine gesteigerte Harnnatriumkonzentration nach Cinacalcet-Einnahme im Vergleich zur Kontrollphase ( $p = 0,039$ ). Der systolische Blutdruck wurde mit Cinacalcet deutlich gesenkt ( $p < 0,001$ ) und differierte signifikant zur Kontrollphase ( $-13,7 \pm 9,9$  vs.  $-3,2 \pm 5,2$  mmHg nach 2 Stunden;  $p = 0,009$ ;  $-18,1 \pm 10,8$  vs.  $-1,9 \pm 5,2$  mmHg nach 4 Stunden;  $p = 0,001$ ). Auch der diastolische Blutdruck sank nach Cinacalcet-Einnahme signifikant um 10,7 mmHg ( $p = 0,002$ ) nach 6 Stunden, im Vergleich zur Kontrollphase war diese Veränderung von grenzwertiger statistischer Signifikanz ( $p = 0,064$ ).

**Schlussfolgerungen** Kurzfristig lässt sich mit dem Kalzिमimetikum Cinacalcet eine signifikante und klinisch relevante, insbesondere systolische Blutdrucksenkung erzielen. Dieser Effekt ist möglicherweise für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko nach Nierentransplantation von Nutzen.

# Internetwerbung von Ärzten: Was dürfen Sie und was nicht?

M. Ploier, S. Prinzing

*Ein allgemeines Werbeverbot für Ärzte besteht nach dem ÄrzteG nicht – trotzdem sind die strengen standesrechtlichen Vorschriften bei der Bewerbung der eigenen Person, insbesondere im Internet, strikt einzuhalten.*

## ■ Welche Rechtsvorschriften sind zu beachten?

Neben den unten dargestellten strengen standesrechtlichen Vorgaben müssen bei der Errichtung einer Homepage die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen eingehalten werden. Diese finden sich im E-Commerce-Gesetz (ECG) sowie im Mediengesetz.

Jede Person, die eine Homepage errichtet, betreibt eine so genannte „Online-Werbung“ im Sinne des § 3 Z 1 ECG. Durch das Betreiben von kommerzieller Online-Werbung bzw. Online-Informationsangeboten wird somit jeder Arzt zu einem so genannten „Diensteanbieter“ im Sinne des § 3 Z 2 ECG. Darunter ist eine natürliche oder juristische Person oder sonstige rechtsfähige Einrichtung zu verstehen, die der Informationsgesellschaft einen Dienst bereitstellt.

Unter einer Website im Sinne des § 1 Abs 1 Z 5a lit b MedienG ist ein „periodisches elektronisches Medium“ zu verstehen, das heißt, ein Medium, das auf elektronischem Wege abrufbar ist. Damit unterfällt die Homepage nicht nur den Bestimmungen des ECG, sondern zusätzlich auch den Bestimmungen des MedienG. Damit ist der Arzt, der eine Homepage betreibt, nicht nur Diensteanbieter im Sinne des ECG, sondern ebenfalls Medieninhaber im Sinne des Mediengesetzes. Ein Arzt, der eine Homepage errichten möchte, hat daher zu beachten, dass ihn Impressums- und Offenlegungspflichten treffen. Gemäß § 24 Abs 3 MedienG sind in jedem wiederkehrenden elektronischen Medium – worunter auch die Homepage fällt –

- der Name oder die Firma sowie
- die Anschrift des Medieninhabers anzugeben.

Gemäß den Vorgaben des § 5 ECG sowie § 25 Abs 5 MedienG hat der eine Homepage betreibende Arzt folgende Informationen anzugeben:

- Informationen, wie Name oder Firma (= Unternehmensname),
- die geografische Anschrift, unter welcher er niedergelassen ist,
- seine elektronische Postadresse, sofern vorhanden,
- die Firmenbuchnummer und das Firmenbuchgericht (sofern vorhanden),
- die für ihn zuständige Aufsichtsbehörde,

- die Kammer, der er angehört,
- die Berufsbezeichnung und den Mitgliedsstaat, in dem diese verliehen worden ist, sowie
- einen Hinweis auf die anwendbaren berufsrechtlichen Vorschriften und den Zugang zu diesen, ebenso wie,
- sofern vorhanden, die UID-Nummer.

In inhaltlicher Hinsicht ist weiters zu beachten, dass für die im Rahmen der Homepage verwendeten Bilder, Texte, Tabellen sowie Studien die erforderlichen Verwertungsrechte (= Recht, diese Darstellungen auch einer breiten Masse zugänglich zu machen und sich darauf zu berufen bzw. diese darzustellen) vorliegen und somit nicht gegen Urheber- bzw. Kennzeichnungsrechte verstoßen wird. Wird beispielsweise der Name des Arztes als Domainname verwendet, so ist dieser in der Regel unterscheidungskräftig und genießt Namens- und Kennzeichenschutz, wobei bei Gleichnamigkeit mit Kollegen ein unterscheidungskräftiger Zusatz zur Abgrenzung nötig ist. Möchte ein Arzt hingegen einen anderen Domainnamen als seinen eigenen verwenden, so ist auf Namens- bzw. Kennzeichenrechte Bedacht zu nehmen – er darf daher keinen solchen Domainnamen verwenden, der aufgrund des dahinterstehenden Namens oder der dahinterstehenden Marke einen besonderen rechtlichen Schutz genießt.

Für viele Homepageerrichter ist die Verlinkung mit anderen Homepages besonders interessant. Das Setzen von Links auf andere Websites ist grundsätzlich auch Ärzten erlaubt, solange die bestehenden standesrechtlichen Bestimmungen eingehalten werden (siehe dazu unten). § 17 ECG legt fest, dass die Person, die mittels eines elektronischen Verweises einen Zugang zu fremden Informationen eröffnet, für diese Informationen nicht verantwortlich ist, sofern

- über rechtswidrige Informationen tatsächlich keine Kenntnis geherrscht hat,
- dem Linksetzer die Rechtswidrigkeit nicht hätte auffallen müssen und
- er diesen, sobald ihm die Rechtswidrigkeit bewusst wird, unverzüglich entfernt.

Das Setzen eines so genannten „Haftungsdisclaimer“, also dem Ausschluss der Haftung für Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhaltes, ist ratsam. Bei der Verarbeitung von personenbezogenen oder sensiblen Daten sind über die Vorgaben des ÄrzteG hinaus auch die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes zu beachten.

## ■ Ständesrechtliche Vorschriften nach dem ÄrzteG

Das ÄrzteG legt fest, dass sich Ärzte jeder unsachlichen, unwahren oder das Standesansehen beeinträchtigenden Information im Zusammenhang mit der Ausübung ihres Berufes zu enthalten haben. Die von der Österreichischen Ärztekammer erlassene und für alle Ärzte verbindliche Richtlinie „Arzt und Öffentlichkeit“ definiert beispielsweise, dass eine medizinische Information unsachlich ist, wenn sie wissenschaftlichen Erkenntnissen oder medizinischen Erfahrungen widerspricht. Der Oberste Gerichtshof hatte sich in einer Entscheidung damit zu befassen, ob eine ärztliche Dienstleistung „mit fantastischem Blick auf den Stephansdom“ beworben werden darf oder nicht. In dieser Entscheidung sprach das Höchstgericht aus, dass „eine Information (auch dann) unsachlich ist, wenn sie in keinem Zusammenhang mit Eigenschaften der angebotenen Leistung steht“. Nach der Rechtsprechung des OGH ist somit die Information, dass ärztliche Dienstleistungen „mit fantastischem Ausblick auf den Stephansdom“ erbracht werden, unsachlich, weil damit „keine Erkenntnisse über Qualität und Inhalt der beworbenen ärztlichen Leistungen vermittelt werden“.

Eine „das Ansehen der Ärzteschaft beeinträchtigende Information“ liegt u. a. bei Selbstanpreisung der eigenen Person oder Leistungen durch aufdringliche bzw. marktschreierische Darstellung vor. Als Beispiel hierfür lässt sich die Entscheidung des Disziplinarsenates (DS 3/94 vom 12.12.1994, Rdm 1995/9) anführen, nach welcher ein standeswidriges Verhalten unter anderem dann vorliegt, wenn eine ärztliche Ordination mit den Worten „Qualifiziertes Team für die Gesundheit“ beworben wird bzw. wenn ein Arzt mit den Worten „der in seiner Funktion als Oberarzt unter dem legendären Primar Dr. XY maßgeblich an der Entwicklung einer Top-Abteilung beteiligt war“ beschrieben wird. Als unsachliche Sympathiewerbung ist nach dieser Entscheidung ebenfalls ein Lichtbild des Arztes mit seinem Team anzusehen. Sowohl aus der Richtlinie „Arzt und Öffentlichkeit“ als auch aus der bis dato ergangenen Rechtsprechung des Disziplinarsenates ergibt sich die Unzulässigkeit, die ärztlichen Dienstleistungen derart anzupreisen, sodass bei Laien der Eindruck medizinischer Exklusivität erweckt wird. Unzulässig ist daher, dass ein Arzt samt Lichtbild und Hinweis auf seine ehemaligen sportlichen Leistungen über Kreuzbandoperationen berichtet. Dieses Verhalten wurde als eine verpönte Selbstanpreisung gewertet.

Ein weiteres Beispiel für eine der Richtlinie „Arzt und Öffentlichkeit“ zuwiderlaufende Selbstanpreisung der eigenen Person bzw. der Leistung des Arztes durch aufdringliche und marktschreierische Darstellung wurde auch in dem Inserat „Schöne Beine ohne Cellulite!“ gesehen. In dieser Entscheidung wird darauf hingewiesen, dass allein schon die Veröffentlichung eines Lichtbildes, welches den Arzt bei der Behandlung eines Patienten darstellt, durch die Richtlinie „Arzt und Öffentlichkeit“ untersagt wird. Ebenso hat der Disziplinarsenat ausgesprochen, dass reklamehafte Darstellung der ärztlichen Tätigkeit unzulässig ist und diese Art der Bewerbung aufdringlich und marktschreierisch ist. Diese Entscheidung erscheint als zu weitgehend, da es Ärzten auf ihren Homepages jedenfalls gestattet sein muss, die Ordination

auch durch Fotos oder Videos zu präsentieren. Wesentlich dabei ist jedoch, dass diese Darstellung möglichst zurückhaltend und keinesfalls marktschreierisch erfolgt.

Auch die Darstellung von Patientenfotos ist grundsätzlich zulässig, solange die Patienten in die Veröffentlichung eingewilligt haben und diese rein zu Informationszwecken in sachlicher und nicht marktschreierischer Art dargestellt werden.

Bei der Errichtung einer Ärzte-Homepage ist weiters zu beachten, dass nicht durch übertreibende Äußerungen Aufmerksamkeit auf die Ordination gelenkt wird. So sprach der OGH in einer Entscheidung aus, dass die Behauptung, in der Ordination „modernste“ physikalische Apparate einzusetzen, um „größtmögliche“ Flexibilität zu bieten, eine standeswidrige Anpreisung der eigenen ärztlichen Tätigkeit durch reklamehaftes Herausstellen in aufdringlicher, marktschreierischer Weise darstellt. Ebenso sprach der OGH aus, dass es das Standesansehen beeinträchtigt, wenn Ärzte mit Qualifikationen werben, deren Seriosität nicht von vornherein feststeht. Des Weiteren hat nach Rechtsprechung des OGH der Arzt für eine standeswidrige Werbung durch Dritte einzustehen, wenn er eine zumutbare rechtliche Möglichkeit hatte, die Werbung zu verhindern und diese nicht genützt hat.

Unzulässiger Inhalt einer Ärzte-Homepage ist demnach:

- Jegliche unsachliche und unwahre Information.
- Informationen, die in keinem Zusammenhang mit der medizinischen Leistung stehen.
- Äußerungen oder Darstellungen, die das ärztliche Standesansehen beeinträchtigen könnten.
- Herabsetzende Bemerkungen über Kollegen.
- Werbung für konkrete Arzneimittel, Heilbehelfe oder deren Hersteller/Verkäufer.
- Fernbehandlungen.
- Die Behauptung oder Darstellung einer nicht bestehenden Exklusivität.
- Veröffentlichung von Patientenbildern, wenn diese über reine Informationszwecke hinausgehen oder die Zustimmung der Patienten nicht vorliegt.

Zulässige Inhalte sind:

- Darstellung des medizinischen Tätigkeitsbereiches (ohne Übertreibungen oder Selbstanpreisung).
- Einladungen an Patienten zur Inanspruchnahme von Kontroll- und Vorsorgeuntersuchungen etc.
- Informationen über eine Ordinationsnachfolge.

Verstößt ein Arzt gegen seine Berufspflicht, sich unsachlicher, unwahrer oder das Standesansehen beeinträchtigender Informationen im Zusammenhang mit der Ausübung seines Berufes zu enthalten, so begeht er bei Zuwiderhandlung eine Verwaltungsübertretung, welche mit einer Geldstrafe bis zu € 2180,- zu ahnden ist. Verstöße gegen das Werbeverbot stellen sowohl eine Verwaltungsübertretung im Sinne des § 199 ÄrzteG dar als auch ein Disziplinarvergehen gemäß § 136 ÄrzteG dar. Ein Disziplinarvergehen ist gemäß § 136 Abs 8 ÄrzteG vom Disziplinnarrat nur dann nicht zu verfolgen, wenn die Schuld des Arztes gering ist und sein Verhalten keine oder nur unbedeutende Folgen nach sich gezogen hat. Als Diszi-

plinarstrafen kommen gemäß § 139 Abs 1 ÄrzteG der schriftliche Verweis, eine Geldstrafe bis zu einem Betrag von € 36.340,-, die befristete Untersagung der Berufsausübung sowie die Streichung aus der Ärzteliste in Betracht. Im Falle eines Schuldspruchs hat der Beschuldigte gemäß § 163 Abs 1 ÄrzteG auch die Kosten des Disziplinarverfahrens zu tragen.

Spezielle Werbebeschränkungen, an die sich Ärzte zu halten haben, sieht auch das Arzneimittelgesetz (AMG) vor. Gemäß § 51 AMG darf Laienwerbung nicht für Arzneispezialitäten betrieben werden, die der Rezeptpflicht unterliegen, für Arzneimittelspezialitäten, die nicht der Rezeptpflicht unterliegen, deren Name aber das gleiche Phantasiewort oder den gleichen wissenschaftlich üblichen Ausdruck wie der Name eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels enthält und ebenso wenig für registrierte homöopathische Arzneispezialitäten. Wer Werbung betreibt, die nicht diesen Regelungen entspricht, macht sich, wenn die Tat nicht den Tatbestand einer in die Zuständigkeit der Gerichte fallenden strafbaren Handlung bildet, einer Verwaltungsübertretung schuldig und ist mit einer Geldstrafe bis zu € 25.000,-, im Wiederholungsfall bis zu € 50.000,- zu bestrafen.

Gemäß Art 3 der Richtlinie „Arzt und Öffentlichkeit“ liegt eine das Standesansehen beeinträchtigende Information bei Werbung für Arzneimittel, Heilbehelfe und sonstige medizinische Produkte sowie für deren Hersteller und Vertreiber vor. Daraus ergibt sich somit, dass es Ärzten auch nicht gestattet ist, auf ihrer Homepage einen entsprechenden Link zu z. B. einem Hersteller eines Arzneimittels zu legen.

#### Beispiel für ein Impressum gemäß § 5 ECG und § 25 Abs 5 MedienG

##### Diensteanbieter und Medieninhaber:

Dr. Maximilian Muster, Hauptstraße 1, 1010 Wien

Tel.: +43 (0) 1 XX XX XXX

Fax.: +43 (0) 1 XX XX XXX

E-Mail: ordination@muster.at

Homepage: www.maximilian.muster.at

Mitglied der Ärztekammer Wien

Berufsbezeichnung: Arzt für Allgemeinmedizin (verliehen in Österreich)

Tätigkeit unterliegt dem ÄrzteG 1998

www.ris.bka.gv.at/.....

FB-Nr.: FNXXXXXX (sofern vorhanden)

FB-Gericht.: XXXXXX (sofern vorhanden)

UID-Nr.: XXXXX

#### ■ Zusammenfassung

Bei Einhaltung der strengen standesrechtlichen Vorschriften, die vor allem unsachliche, unwahre und dem Standesansehen zuwiderlaufende Äußerungen untersagen, sowie bei Einhaltung der entsprechenden Offenlegungspflichten dürfen sich Ärzte durch die Errichtung einer eigenen Homepage präsentieren.

##### **Korrespondenzadresse:**

RA Dr. Monika Ploier

Kanzlei CMS Reich-Rohrwig Hainz – Rechtsanwälte GmbH

A-1010 Wien, Ebendorferstraße 3

E-Mail: monika.ploier@cms-rrh.com



Fachkurzinformationen siehe Seiten 51

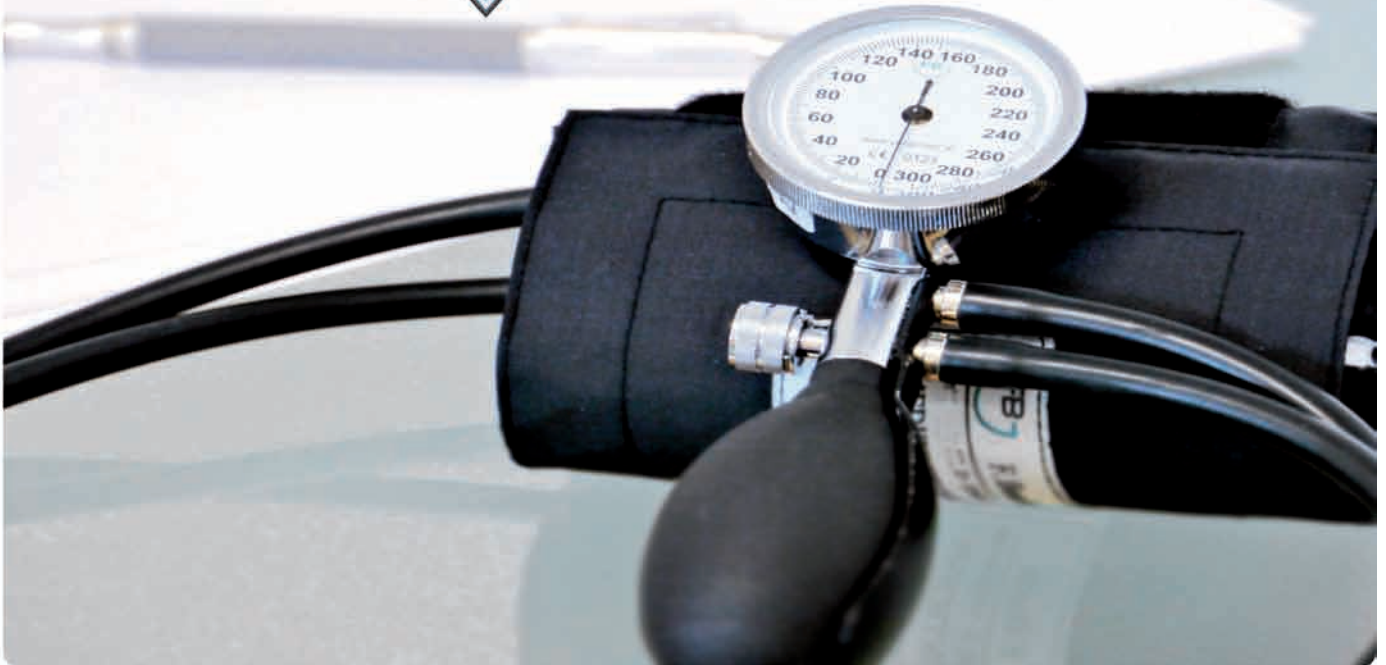
CO-11/03-CMC-3-D

Merck Serono

MERCK



■ ■ Österreichische Gesellschaft für  
**Hypertensiologie**



[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)



**TERMIN  
VORMERKEN!**

**HOCHDRUCK-  
AKADEMIE**

**ÖGH**

**begrenzte Teilnehmerzahl!  
(first come first serve)**

**Basiskurs: Attersee, 11.-12. Mai 2012**

**Fortgeschrittenenkurs: Saalfelden, 16.-17. März 2012**

# Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

## ■ Ausbildungsordnung für das „Hochdruckdiplom der ÖGH®“

### Vorbemerkung

Zweck des Erwerbs des Hochdruckdiploms ist die Entwicklung, Verwirklichung und Förderung von Maßnahmen zur Bekämpfung der Hypertonie in der Bevölkerung der Republik Österreich, insbesondere durch die Unterstützung der ständigen Fortbildung der Ärzte auf dem Gebiet der Diagnostik und Behandlung des hohen Blutdrucks.

In Erfüllung dieses Zwecks und zur Sicherstellung einer qualifizierten Betreuung der an Hypertonie erkrankten Menschen in Österreich hat sich die Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie entschlossen, ein Diplom für die ärztliche Qualifikation „Hochdruckspezialist der ÖGH®“ einzurichten. Hierzu hat der Vorstand die nachfolgende Ausbildungsordnung beschlossen:

### § 1 Allgemeine Bestimmungen

(1) Die Bezeichnung „Hochdruckdiplom der ÖGH®“ ist eine rechtlich geschützte Marke der ÖGH. Zum Führen der Bezeichnung ist nur berechtigt, wem gemäß § 7 hierfür die Genehmigung erteilt und nicht gemäß § 9 wieder entzogen wurde.

(2) Der Erwerb des Hochdruckdiploms der ÖGH® setzt voraus:

1. Die erfolgreiche Teilnahme an speziellen Kursprogrammen der ÖGH wie unter § 4 ausgeführt.
2. Praktische Erfahrungen und Kenntnisse. Diese bestehen aus folgenden Elementen:
  - a) Mindestens 100 eigene Behandlungsfälle auf dem Gebiet der Hypertonie oder
  - b) mindestens 50 selbst durchgeführte und befundete 24-Stunden-ABDM und/oder Pulsanalysen.
  - c) Alternativ zu (a) oder (b) mindestens eine 30-stündige Tätigkeit in einer anerkannten Einrichtung zur Behandlung und Schulung von Hypertonikern, z. B. Hypertoniezentren oder Spitals- und Klinikambulanzen mit Hypertonieschwerpunkt.
3. Die Teilnahme an weiteren Fortbildungsveranstaltungen, die von oder mit der ÖGH veranstaltet werden und durch das Logo der ÖGH von dieser als akkreditiert gekennzeichnet sind, bzw. die Teilnahme an internationalen Hochdruckkongressen im Ausmaß von mindestens 30 DFP (oder CME) im Verlauf der vergangenen 3 Jahre  
Maximal 5 der oben genannten DFP können durch die Teilnahme an einem Seminar zur Durchführung von Hypertonieschulungen (das auch ein Training für Kommunikation und Didaktik umfasst) erworben werden.
4. Die erfolgreiche Beantwortung von Fragen zu Hochdruckthemen in DFP-Artikeln (im *Journal für Hypertonie* oder in *Die Punkte* oder einem anderen Organ publiziert) im Ausmaß von mindestens 10 DFP im Verlauf der vergangenen 3 Jahre.
5. Die Mitgliedschaft bei der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.

(3) Wer im geschäftlichen Verkehr entgegen den Bestimmungen des § 1 die Bezeichnung Hochdruckdiplom der ÖGH® führt, kann gerichtlich belangt werden.

### § 2 Fortbildungsziele

(1) Die Hypertensiologie umfasst alle Aspekte der Prävention, Ätiologie, Pathogenese, Diagnose, Behandlung und Begutachtung des Bluthochdrucks.

(2) Die Fortbildung zum Hochdruckspezialisten muss gründlich und umfassend sein. Sie umfasst insbesondere die Vertiefung der Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten in der Verhütung, Erkennung und Behandlung der Hypertonie und ihrer Folgen einschließlich der Wechselbeziehungen zwischen Mensch und Umwelt, die Begutachtung, die notwendigen Maßnahmen der Rehabilitation und des Qualitätsmanagements. Art und Inhalt der Fortbildung sind in § 4 festgelegt.

### § 3 Teilnahme am speziellen Kursprogramm der ÖGH

Die Teilnahme ist offen für alle Ärzte.

### § 4 Art und Inhalt des Kursprogramms

(1) Folgende Ausbildungsinhalte werden in strukturierten Fortbildungskursen der ÖGH vermittelt:

- a) Basiskurs: Pathophysiologie, Epidemiologie, Diagnostik der primären und sekundären Hypertonieformen, Prävention, Lebensstilmaßnahmen und sozialmedizinische Aspekte der Hypertonie, weiters antihypertensive Medikamente und deren Pharmakologie und Pharmakokinetik.
- b) Kurs für Fortgeschrittene: Diagnostik und Management spezieller Hochdruckprobleme wie beispielsweise Schwangerschaftshypertonie, Hypertonie beim akuten Schlaganfall, hypertensive Krisen, resistente Hypertonie, Hypertonie bei Jugendlichen, Genetik und Abklärung sekundärer Hypertonieformen.
- c) Kurs über traditionelle und aktuelle kardiorenovaskuläre Funktionsdiagnostik, insbesondere Einsatz, Indikation und Wertigkeit der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie von neueren Techniken zur Evaluierung subklinischer Organschäden an Gefäßen und Zielorganen (z. B. funktionelle und strukturelle Gefäßdiagnostik, Echokardiographie, Niere, ZNS).

(2) Die Kursgebühren werden vom Vorstand festgelegt und bekannt gegeben. Sie sollen die mit der Durchführung der Fortbildung verbundenen Kosten abdecken.

(3) Rückerstattung von Gebühren:

- a) Bezahlte Kursgebühren werden bei rechtzeitiger Absage (mindestens 4 Wochen vor der Veranstaltung) zurückerstattet.
- b) Auf Antrag werden Kursgebühren in begründeten Fällen durch den Vorstand nach Ermessen ganz oder teilweise erstattet.

(4) Dem Vorstand obliegt es, die Ausführungsbestimmungen in 2-jährigen Abständen hinsichtlich des medizinischen Fortschritts und den Notwendigkeiten der ärztlichen Versorgung zu überprüfen und gegebenenfalls entsprechend zu ändern.

### § 5 Fortbildungsnachweise

(1) Der Fortbildungsnachweis für das Element gemäß § 1 Abs. 2, 2.–6. ist durch Vorlage einer entsprechenden Dokumentation bzw. Bestätigung zu erbringen und ist mit der Versicherung des Antragstellers zu versehen, dass die gemachten Angaben der Wahrheit entsprechen.

(2) Die Fortbildungsnachweise gemäß § 4 Abs. 3 sind durch Vorlage der Teilnahmebescheinigungen zu erbringen.

(3) Alle Fortbildungsnachweise sind per Post, Fax oder elektronisch an den Vorsitzenden der Diplomkommission zu übermitteln.

### § 6 Prüfung

Im Rahmen der Vorträge des speziellen Kursprogramms sind von den Teilnehmern Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Für eine positive Bewertung müssen mindestens 60 % der Fragen positiv beantwortet werden. Der jeweilige Kursleiter und 1–2 weitere, vom Kursleiter zu bestimmende Vortragende entscheiden darüber, ob das Prüfungsziel erreicht wurde. Gegen den Entscheid kann innerhalb von 3 Wochen beim Vorstand des ÖGH Berufung eingelegt werden.

### § 7 Anerkennung des Hochdruckdiploms der ÖGH®

(1) Eine Diplomkommission entscheidet über An- und Aberkennungen des Hochdruckdiploms. Die Diplomkommission setzt sich aus 3 Personen zusammen, von denen 2 aus dem Beirat und einer aus dem Vorstand der ÖGH kommen. Die Zusammensetzung entscheidet der Vorstand mit einfacher Mehrheit. Die Kommissionsmitglieder bestimmen einen Vorsitzenden aus ihrer Reihe. Sie informieren den Vorstand schriftlich bzw. per E-Mail über ihre Entscheidungen.

(2) Nach Prüfung der Unterlagen des Kandidaten entscheidet die Diplomkommission über die Anerkennung als Hochdruckspezialist der ÖGH®. Dem Kandidaten ist eine Urkunde über die Genehmigung zur Führung der Bezeichnung Hochdruckspezialist der ÖGH® zu erteilen, die vom Vorsitzenden der ÖGH und vom Vorsitzenden der Diplomkommission zu unterzeichnen ist.

(3) Im Falle der Ablehnung erhält der Kandidat hierüber einen schriftlichen, mit Gründen versehenen Bescheid des Vorsitzenden der Diplomkommission. Er hat die Möglichkeit, die Entscheidung beim Vorstand zu beeinspruchen.

### § 8 Fortbildungsverpflichtung

(1) Alle Hochdruckspezialisten der ÖGH sind zur ständigen Fortbildung auf dem Gebiet der Hypertensiologie verpflichtet. Sie haben dieser Verpflichtung durch Teilnahme an mindestens einer Fortbildungsveranstaltung der ÖGH oder an einer von der ÖGH anerkannten gleichwertigen Fortbildungsveranstaltung anderer Institutionen (z. B. Jahrestagung der

ESH oder DHL) im Ausmaß von mindestens 15 DFP pro Jahr nachzukommen.

(2) Die Hochdruckspezialisten der ÖGH® sollen an den Tagungen der ÖGH teilnehmen. Die Jahrestagung gilt als Fortbildungsveranstaltung im Sinne von Absatz 1.

(3) Zusätzlich sind mindestens 10 DFP durch erfolgreiche Absolvierung elektronischer Fortbildungsfragen (sofern mit dem Logo der ÖGH gekennzeichnet) pro 2 Jahre zu erbringen.

(3) Die Teilnahme an jährlichen Fortbildungsveranstaltungen bzw. der Erwerb von DFP für Hypertensiologie ist in 3-Jahres-Intervallen durch Übersendung entsprechender Unterlagen an den Vorsitzenden der Diplomprüfungskommission nachzuweisen.

### § 9 Entzug der Berechtigung

(1) Die Berechtigung zum Führen der Bezeichnung „Hochdruckspezialist der ÖGH®“ ist zu entziehen, wenn

- a) der Berechtigte mehr als 4 Jahre hindurch gegen seine Verpflichtung zur Fortbildung gemäß § 8 verstößt,
- b) die Berechtigung durch Täuschung der Prüfungskommission zustande gekommen ist oder
- c) der Berechtigte seine Approbation als Arzt verliert.

(2) Über den Entzug der Berechtigung entscheidet die Diplomkommission der ÖGH. Der Betroffene erhält über die Entscheidung einen schriftlichen, mit Gründen versehenen Bescheid. Der Bescheid kann beim Vorstand der ÖGH beeinsprucht werden.

### § 10 Beschwerde

(1) Einsprüche gegen Entscheidungen der Diplomkommission sind schriftlich an den Präsidenten der ÖGH innerhalb von 3 Wochen nach Zugang der Entscheidung zu richten. Sie hat die angefochtene Entscheidung zu bezeichnen und ist zu begründen.

(2) Über die Beschwerde entscheidet der Vorstand der ÖGH mit einfacher Mehrheit.

(3) Gegen die Entscheidungen des Vorstands ist kein weiterer Rechtsbehelf nach dieser Verbandsprüfungsordnung möglich.

### § 11 Verzeichnis der Hochdruckspezialisten der ÖGH

(1) Das Sekretariat der ÖGH führt ein Verzeichnis aller Hochdruckspezialisten der ÖGH.

(2) Eine Liste aller Hochdruckspezialisten der ÖGH wird für alle zugänglich in der Homepage der ÖGH geführt.

### § 12 Inkrafttreten

Diese Ausbildungsordnung tritt am 8. März 2010 in Kraft. Sie ist im *Journal für Hypertonie* und auf der Homepage der ÖGH zu veröffentlichen.

## ■ Übergangsregelung zum Hochdruckdiplom der ÖGH

- Der Bewerber muss Mitglied der ÖGH sein.
- Formloses Bewerbungsschreiben an den Vorstand der ÖGH.  
Inhalt: bisherige praktische Tätigkeit auf dem Hochdrucksektor, allfällige apparative Diagnostik, allfällige Zertifikationen bzw. Kursbestätigungen, Bestätigungen über die Teilnahme an Hochdrucktagungen, Hochdruckakademien und ähnlichen der vergangenen 5 Jahre, Hochdruck-DPF, allfällige eigene Beiträge im *Journal für Hypertonie*, Abhaltung von Hochdruckschulungen.
- Über die Akzeptanz des Bewerbers entscheidet der Vorstand. Im Falle einer Ablehnung erhält der Kandidat eine eingehende Begründung bzw. einen Vorschlag über zu erbringende ergänzende Kenntnisse.

Stand: 7. Oktober 2009



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie

[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

## Wir danken den Reviewern 2011

K. Arbeiter, J. Auer, J. Bergler-Klein, G. Geyer, R. Gmeiner, S. Horn, W. Lang, M. Pichler,  
K. Stoschitzky, B. Watschinger, R. Wenzel

## Posterpreise

Bei der Jahrestagung 2011 wurden aus den eingereichten Abstracts drei klinische und eine experimentelle Arbeit zu gleichen Teilen mit Posterpreisen prämiert. Es sind dies in alphabetischer Reihenfolge:

- U-shaped relationship of left ventricular ejection duration and all-cause mortality.  
*A. Haiden, A. Zittmayr, M. Suppan, B. Eber, T. Weber (Wels)*
- Antihypertensive Mehrfachtherapie verbessert die Blutdruckkontrolle nach Nierentransplantation – Single-Center-Erfahrungen der letzten zwei Jahrzehnte.  
*K. Hohenstein, A. Habicht, T. Prikozovich, P. Hlavac, D. Dunkler, B. Watschinger (Wien)*
- Evaluierung eines strukturierten Schulungsprogrammes für Hypertoniker.  
*S. Perl, V. Riegeltnik, C. Kos, P. Mrak, H. Ederer, I. Rakovac, P. Beck, G. Klima, T. Pieber, R. Zweiker (Graz)*
- Regulation of angiogenesis in pressure-overload myocardial hypertrophy.  
*E. Scherr, R. Gasser, B. Pieske, I. Friehs (Graz)*

# Zentraler Blutdruck in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM): Zusammenhang mit der linksventrikulären Masse

T. Weber

Kardiologische Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen

*Zunächst möchte ich die Gelegenheit nützen, mich für die Zuerkennung des Werner-Klein-Stipendiums durch die Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie zu bedanken, und möchte das Projekt kurz vorstellen.*

## ■ Rationale

### Zentraler Blutdruck

Obwohl der arterielle Mitteldruck und der diastolische Blutdruck entlang der großen Gefäße relativ konstant sind, sind – wie wir seit Jahrzehnten wissen – der systolische und der Pulsdruck in der Peripherie (z. B. Brachialarterie) höher als in der zentralen (aszendierenden) Aorta. Diese so genannte systolische oder Pulsdruck-Amplifikation ist die Konsequenz der progressiven Abnahme des Durchmessers und der Zunahme der Steifigkeit von den proximalen zu den distalen arteriellen Gefäßen und der Modifikation der Pulswellenreflexionen. Es ist offensichtlich, dass der zentrale Blutdruck pathophysiologisch relevanter für die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen ist als der periphere Blutdruck: Es ist der zentrale systolische Blutdruck (cSBD), gegen den das Herz pumpt, und es ist der zentrale Pulsdruck (cPD), der die großen Gefäße dehnt. Tatsächlich sind cSBD und cPD enger mit der linksventrikulären Hypertrophie und der Karotis-Atherosklerose als Marker eines hypertensiven Endorganschadens assoziiert als die entsprechenden Brachialisblutdrücke. Darüber hinaus hat sich in einer Anzahl von Studien gezeigt und in einer Metaanalyse bestätigt, dass die zentralen Blutdrücke bessere Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse als die peripheren Blutdrücke sind. Zusätzlich haben antihypertensive Medikamente häufig unterschiedliche Effekte auf den zentralen vs. den peripheren Blutdruck, was eine wesentliche Erklärung für das unterschiedliche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse mit unterschiedlichen Antihypertensiva-Klassen sein könnte.

Aus all diesen Gründen könnte die Messung des zentralen Blutdrucks in der klinischen Routine vorteilhaft sein. Der Zusammenhang zwischen zentralem und peripherem Blutdruck hängt unter anderem von Alter, Geschlecht, Körpergröße, Herzfrequenz und kardiovaskulären Risikofaktoren ab und wird v. a. von Unterschieden in Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen determiniert. Daher kann der zentrale Blutdruck nicht einfach mittels einer mathematischen Formel aus dem peripheren berechnet werden, obwohl beide gut korrelieren. Aus offensichtlichen Gründen kann der zentrale Blutdruck in der täglichen Routine auch nicht invasiv (d. h. mittels Herzkatheter) gemessen werden. In den vergangenen Jahren wurden einige nicht-invasive Methoden zur Bestimmung des zentralen Blutdrucks entwickelt. Diese Methoden sind aber

größtenteils nur im Rahmen klinischer Forschung verfügbar oder benötigen hochspezialisierte Ausrüstung und gut trainierte Untersucher, was ihre Implementierung in der klinischen Praxis oder in groß angelegten klinischen Studien derzeit verhindert. Wir selbst haben rezent in Zusammenarbeit mit dem „Austrian Institute of Technology“ (AIT) eine neue Methode (die ARCSolver®-Methode) zur Abschätzung des zentralen Blutdrucks vorgestellt, die auf Blutdruckkurven basiert, die mittels einer regulären Brachialis-Blutdruckmanschette registriert werden. Die Methode berücksichtigt den Einfluss der arteriellen Impedanz mittels einer so genannten generalisierten Transferfunktion und den Einfluss der aortalen Hämodynamik mittels eines mathematischen Modells und wurde an unserer Abteilung invasiv validiert, wobei der ARCSolver®-Algorithmus in einem kommerziell erhältlichen, für konventionelles 24-Stunden-Blutdruckmonitoring validierten, automatischen oszillometrischen Oberarm-Blutdruckmessgerät (Mobil-O-Graph NG®, I.E.M., Stolberg, Deutschland) integriert ist.

### Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABPM)

ABPM-Messungen zeigen einen engeren Zusammenhang mit hypertensiven Endorganschäden und ihren therapieinduzierten Änderungen als einzelne Ordinations-Blutdruckmessungen. Der Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen ist besser für die ABPM- als für die Praxismessungen und die prognostische Aussagekraft additiv zu den Praxismessungen. ABPM-Messungen zeigen das Ausmaß der Blutdrucksenkung unter Therapie genauer an als Praxismessungen. Aus all diesen Gründen haben wesentliche Leitlinien ausgeführt, dass ABPM zum Zeitpunkt der Hypertoniediagnose und zu verschiedenen anderen Zeitpunkten unter Therapie nützlich sein kann. Diese Studien und Empfehlungen basieren auf der ABPM-Messung am Oberarm.

### Linksventrikuläre Masse (LVM)

Die ESH/ESC-Guidelines 2007 empfehlen die Abschätzung des gesamten kardiovaskulären Risikos bei jedem Patienten, um zu entscheiden, ab welcher Blutdruckschwelle eine antihypertensive Behandlung eingeleitet und welches Blutdruckziel angestrebt werden soll. Bei hypertensiven Patienten ist eine (echokardiographisch gemessene) Linksherzhypertrophie (LVH) mit einer hohen Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Darüber hinaus hat sich in der LIFE-

Studie gezeigt, dass Hypertoniker, bei denen die Therapie mit einer Regression der LVH oder einem verzögerten Anstieg der LVM einherging, weniger kardiovaskuläre Ereignisse (inklusive plötzlichem Herztod) hatten als solche, bei denen keine Regression der LVH oder eine frühere Progression der LVM auftrat. Daher repräsentiert die LVM einen nützlichen Surrogatendpunkt für hypertensive Patienten.

### Linksventrikuläre Masse, Praxisblutdruck, 24-Stunden ambulant Blutdruckmonitoring und zentraler Blutdruck

Man konnte für den Brachialis-Blutdruck zeigen, dass die LVM besser mit ABPM-Werten als mit Praxis-Blutdruckwerten korreliert. Betreffend den zentralen Blutdruck war die Reihenfolge der Korrelation zwischen LVM und (Praxis-) Blutdruckwerten in einer taiwanesischen Studie in absteigender Ordnung: zentraler SBD, Brachialis-SBD, zentraler Pulsdruck und Brachialis-Pulsdruck. Diese Ergebnisse konnten rezent bei amerikanischen Ureinwohnern bestätigt werden. Das Verhältnis zwischen zentralen Blutdruckwerten, gemessen mittels ABPM über 24 Stunden, und der LVM ist aber derzeit unbekannt. Falls der Zusammenhang zwischen dem zentralen Blutdruck, gemessen über 24 Stunden, und der LVM (primärer Endpunkt der Studie) stärker als alle anderen Korrelationen ist (wie die vorliegenden Daten vermuten lassen), wäre die Methode eine wichtige Ergänzung für die klinische Routine.

### Sekundäre Ziele

Es hat sich gezeigt, dass andere Maßzahlen der Gefäßsteifigkeit, wie der Augmentations-Index und die Pulswellengeschwindigkeit, mit der LVM und ihrer Veränderung unter Therapie korrelieren. Ebenso hat man deutliche Zusammenhänge zwischen der Herzfunktion, insbesondere der diastolischen Herzfunktion, und der arteriellen Gefäßsteifigkeit sowie Pulswellenreflexionen gefunden. Alle diese Zusammenhänge und ein Vergleich mit dem 24-Stunden zentralen SBD sollen im Rahmen dieser Studie ebenfalls untersucht werden.

### ■ Design

Multizentrische Observationsstudie mit verblindeter zentraler Auswertung der LVM. Es werden Zentren aus Österreich, Italien, Großbritannien, Deutschland und der Schweiz teilnehmen, die zentrale Auswertung der Echos wird an der Universität Basel erfolgen.

### Patienten

Einschlusskriterien:

- Erwachsene Personen ab dem 18. Lebensjahr
- Verdacht auf arterielle Hypertonie
- Keine antihypertensive Medikation

Ausschlusskriterien:

- Keine schriftliche Einverständniserklärung
- Linksherzhypertrophie aus anderer Ursache als Hypertonie (hypertrophe Kardiomyopathie, infiltrative Kardiomyopathie, Herzklappenerkrankungen, kongenitale Herzerkrankung)
- Unmöglichkeit einer exakten echokardiographischen Untersuchung
- Segmentale Kontraktionsstörungen des linken Ventrikels
- Kontraindikationen für ABPM (z. B. Lymphödem beider Arme)
- Anderer Rhythmus als stabiler Sinusrhythmus
- Instabile klinische Situation inklusive schwerer rezenter Infektion

### Korrespondenzadresse:

PD Dr. Thomas Weber

II. Interne Abteilung/Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels

Grieskirchnerstraße 42

E-Mail: [thomas.weber@klinikum-weg.at](mailto:thomas.weber@klinikum-weg.at)

## 4. Deutsche Kardiagnostik-Tage 2012

mit 5. Leipziger Symposium Nichtinvasive Kardiovaskuläre Bildgebung

## Kardiale Bildgebung und Intervention

Intensive Fortbildung mit Qualifizierungsmöglichkeiten

LIVE  
Cases

### Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Matthias Gutberlet (Leipzig)

Prof. Dr. Stephan Miller (Tübingen)

Prof. Dr. Holger Thiele (Leipzig)

### Veranstalter

Herzzentrum Leipzig GmbH

Universitätsklinik

Strümpellstraße 39 • 04289 Leipzig

09.-11. Februar 2012

Herzzentrum/Leipziger KUBUS



Akademie  
für Fortbildung und  
Radiologie

rt  
austria

PG

VM

TB

UNIVERSITÄT LEIPZIG  
HERZZENTRUM

### Abstractthemen

- Koronare Herzkrankheit
- Bildgebung in der Rhythmologie
- Kardiomyopathien/Myokarditis
- Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern

- Klappen (vor- und nachtranskutanem Klappenersatz)
- Technische Entwicklungen

Weitere Informationen unter [www.kardiagnostik.de](http://www.kardiagnostik.de)

Abstract-Deadline 15. November 2011

# Immer informiert über den I



<http://www.kup.at/hypertonie/mobile/>

**Schneller und einfacher Zugriff auf  
alle relevanten Inhalte**

# Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff auf Volltext, Summary und alle Abbildungen.

Es muss keine App oder ein zusätzliches Programm heruntergeladen werden – einfach den Link

**<http://www.kup.at/hypertonie/mobile/>**

eingeben und schmökern!

**Die aktuelle Ausgabe des  
JOURNALS FÜR HYPERTONIE  
für Ihr Smartphone:  
[www.kup.at/hypertonie/mobile/](http://www.kup.at/hypertonie/mobile/)**

# Hypertension News-Screen

K. Hohenstein

## ■ The Impact of Stopping Inhibitors of the Renin-Angiotensin System in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease

Ahmed AK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3977–82.

### Abstract

**Background:** Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has shown to slow chronic kidney disease (CKD) progression. This is most notable at the earlier stages of diabetic and proteinuric nephropathies.

**Objective:** Here, we observed the impact of discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi)/angiotensin receptors blockers (ARB) in patients with advanced kidney disease.

**Methods:** 52 patients (21 females and 31 males) with advanced CKD (stages 4 and 5), who attended our low clearance clinic (LCC) in preparation for renal replacement therapy (RRT). Mean age was  $73.3 \pm 1.8$  years with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of  $16.38 \pm 1$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Baseline urine protein:creatinine ratio (PCR) was  $77 \pm 20$  mg/mmol. 46 % suffered from diabetes mellitus. Patients were followed for at least 12 months before and after ACEi/ARB were stopped.

**Results:** 12 months after discontinuation of ACEi/ARB eGFR increased significantly to  $26.6 \pm 2.2$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p = 0.0001$ ). 61.5 % of patients had more than a 25 % increase in eGFR, whilst 36.5 % had an increase exceeding 50 %. There was a significant decline in the eGFR slope  $-0.39 \pm 0.07$  in the 12 months preceding discontinuation. The negative slope was reversed  $+0.48 \pm 0.1$  ( $p = 0.0001$ ). Mean arterial blood pressure (MAP) increased from  $90 \pm 1.8$  mmHg to  $94 \pm 1.3$  mmHg ( $p = 0.02$ ), however  $\geq 50$  % of patients remained within target. Overall proteinuria was not affected (PCR before =  $77 \pm 20$  and after =  $121.6 \pm 33.6$  mg/mmol).

**Conclusion:** Discontinuation of ACEi/ARB has undoubtedly delayed the onset of RRT in the majority of those studied. This observation may justify a rethink of our approach to the inhibition of the RAAS in patients with advanced CKD who are nearing the start of RRT.

### Kommentar

Der Einsatz von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) ist seit Jahren etabliert. In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass das Voranschreiten der Niereninsuffizienz durch RAAS-Blocker verzögert werden kann [1–5]. Dem gegenüber stehen einige Fallberichte, in denen die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit fortgeschrittener CKD durch RAAS-Blocker suspekt wird [6–9].

In der vorliegenden Analyse von Ahmed et al. wurde nun die Auswirkung des Absetzens von Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE-) Hemmern/Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) bei 52 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (21 Frauen/31 Männer; Durchschnittsalter  $73,3 \pm 1,8$  Jahre, eGFR  $16,38 \pm 1$  ml/Min./1,73m<sup>2</sup> und einer Protein-Kreatinin-Ratio [PCR] von  $77 \pm 20$  mg/mmol [Zur Info: PCR > 100 mg/mmol entspricht der Eiweißausscheidung bei einem nephrotischen Syndrom]) untersucht. Bei 67 % der Patienten lag eine Hypertonie (behandelt mit durchschnittlich 3 Antihypertensiva), bei 46 % ein Diabetes mellitus vor.

Die Patienten wiesen eine weit fortgeschrittene Niereninsuffizienz (CKD-Stadium 4 und 5), aber eine vergleichsweise niedrige Proteinurie auf.

Sie wurden 12 Monate vor und nach Absetzen von ACE-Hemmern/ARB beobachtet. Der mittlere arterielle Druck stieg von  $90 \pm 1,8$  mmHg auf  $94 \pm 1,3$  mmHg an, dennoch blieben 53 % der Patienten im gewünschten Zielbereich von < 130/80 mmHg.

Nach Absetzen der RAAS-Blocker zeigten 61,5 % der Patienten einen Anstieg der eGFR um > 25 % und 36,5 % um > 50 % auf. Bei 7,69 % war nach dem Absetzen eine > 25%ige Verschlechterung, bei ca. 15,3 % keine signifikante Veränderung der Nierenfunktion nachweisbar. 19 % der Patienten erreichten das Dialysestadium oder verstarben während des Beobachtungszeitraums.

Die Studie widmet sich einem wichtigen Thema, dem Einsatz von RAAS-Hemmern in fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz, jedoch sind einige auch von den Autoren selbst angesprochene Kritikpunkte zu erwähnen.

Als unkontrollierte Beobachtungsstudie weist sie darauf hin, dass bei Patienten mit Stadium 4 oder 5 der Niereninsuffizienz ein Absetzen von RAAS-Blockern bei der Mehrheit den Verlauf des Verlustes der GFR positiv beeinflussen kann. Die niedrige Fallzahl und das Fehlen einer Kontrollgruppe erlauben allerdings keine endgültige Bewertung der Ergebnisse. Erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass die Proteinurie bei den untersuchten Personen relativ gering war. Die Beobachtungen müssen daher für nephrotische Patienten, die üblicherweise am stärksten von einer RAAS-Hemmung profitieren, nicht in gleicher Weise gelten.

Die bemerkenswerten Ergebnisse der Studie sind aber geeignet, die Hypothese zu generieren, dass RAAS Hemmer in fortgeschrittenen Stadien der renalen Erkrankung nicht immer vorteilhaft sind. Genau dies sollte in einer großen, multizentrischen kontrollierten Studie überprüft werden. Bis hier größere Klarheit geschaffen ist, sollte man RAAS-Hemmer im unmittelbaren prädialytischen Stadium vielleicht noch differenzierter als bisher einsetzen.

**Literatur:**

1. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, 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: 2026–33.
2. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995; 99: 497–504.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
4. Sen S, Kanter M, Ustundag S, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2008; 30: 1023–33.
5. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170–9.
6. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, et al. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006; 69: 913–9.
7. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late-onset renal failure from RAAS blockade. *Kidney Int* 2006; 70: 1378–9.
8. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late onset azotemia from RAAS blockade in CKD patients with normal renal arteries and no precipitating risk factors. *Ren Fail* 2008; 30: 73–80.
9. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 233–9.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Katharina Hohenstein

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: [katharina.hohenstein@meduniwien.ac.at](mailto:katharina.hohenstein@meduniwien.ac.at)

Das Qualitäts- und Sicherheitsniveau von **Metformin Pfizer® 850 mg/1000 mg**, **Simvastatin Pfizer® 10 mg/20 mg/40 mg**, **Losartan Pfizer® 50 mg/100 mg**, **Finasterid Pfizer® 5 mg** und **Carvedilol Pfizer® 6,25 mg/12,5 mg/25 mg** entspricht dem unserer bewährten Originale. Darauf können Sie vertrauen. Und darauf, dass ein Teil des Generikaumsatzes wieder in die Forschung für neue Therapien investiert wird. So sichern **Pfizer Generika** bereits heute die medizinischen Innovationen von morgen.

Fachkurzinformation siehe Seite 46

**Carvedilol Pfizer 6,25 mg Filmtabletten, Carvedilol Pfizer 12,5 mg Filmtabletten, Carvedilol Pfizer 25 mg Filmtabletten. Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 6,25 mg/12,5 mg/25 mg Carvedilol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Lactose-Monohydrat, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Crospovidon (Typ A), Crospovidon (Typ B), Povidon 30, Saccharose, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Macrogol 400, Polysorbat 80, Titandioxid, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** • essenzielle Hypertonie • chronisch stabile Angina pectoris • Zusatzbehandlung bei mäßiger bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen Carvedilol oder einen der sonstigen Bestandteile von Carvedilol Pfizer • Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV mit ausgeprägter Flüssigkeitsretention oder -überlastung, die eine intravenöse inotrope Therapie erfordert • Chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit Bronchialobstruktion (siehe Abschnitt 4.4) • Klinisch relevante Leberfunktionsstörungen • Asthma bronchiale • AV-Block Grad II oder III (sofern kein permanenter In-situ-Schrittmacher vorliegt) • Schwere Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute) • Sick-Sinus-Syndrom (einschließlich sinuatrialer Block) • Kardiogener Schock • Schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck < 85 mmHg) • Prinzmetal-Angina • Unbehandeltes Phäochromozytom • Metabolische Azidose • Schwere periphere arterielle Kreislaufstörungen • Gleichzeitige intravenöse Therapie mit Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitt 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten. **ATC-Code:** C07AG02. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** September 2010. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

**Fachkurzinformation: Finasterid Pfizer 5 mg Filmtabletten. Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 5 mg Finasterid. Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat (97,5 mg). **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Vorverkleisterte Maisstärke, Docusat-Natrium, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Indigocarmin-Aluminiumlack, Eisenoxid gelb. **Anwendungsgebiete:** Finasterid Pfizer 5 mg ist indiziert zur Behandlung und Kontrolle von benigner Prostata-Hyperplasie (BPH) • um eine Rückbildung der vergrößerten Prostata zu erreichen und den Harnfluss und die mit BPH in Verbindung stehenden Symptome zu verbessern • um die Inzidenz einer akuten Harnretention und die Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe einschließlich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) und einer Prostatektomie zu reduzieren. Finasterid Pfizer sollte bei Patienten mit einer vergrößerten Prostata (Prostatavolumen mehr als ca. 40 ml) angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Finasterid oder einen der sonstigen Bestandteile. Finasterid ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 6.6 der Fachinformation). Finasterid ist weder zur Anwendung bei Frauen noch bei Kindern indiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer. **ATC-Code:** G04C B01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Februar 2010. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

**Fachkurzinformation: Losartan Pfizer 50 mg Filmtabletten, Losartan Pfizer 100 mg Filmtabletten. Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 50 mg/100 mg Losartan. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hypromellose, Hypromellose, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** • Behandlung der essenziellen Hypertonie • Behandlung einer Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie  $\geq 0,5$  g/Tag als Teil einer antihypertensiven Behandlung • Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (bei Patienten  $\geq 60$  Jahren), wenn die Behandlung mit einem ACE-Hemmer wegen Unverträglichkeit, insbesondere Husten, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 40$  % aufweisen sowie unter Herzinsuffizienztherapie klinisch stabil sein. • Reduktion des Schlaganfallrisikos bei hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie (siehe Abschnitt 5.1 „LIFE Studie, ethnische Zugehörigkeit“). **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1) • Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) • Schwere Einschränkung der Leberfunktion. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein. **ATC-Code:** C09CA01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** März 2010. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

**Fachkurzinformation: Metformin Pfizer 850 mg Filmtabletten, Metformin Pfizer 1000 mg Filmtabletten. Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 850 mg/1000 mg Metformin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Povidon, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hypromellose, Macrogol 400, Macrogol 6000. **Anwendungsgebiete:** Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. • Bei Erwachsenen können Metformin Pfizer Filmtabletten in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. • Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen können Metformin Pfizer Filmtabletten in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden. Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen Metforminhydrochlorid oder einen der sonstigen Bestandteile • Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma • Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatininclearance < 60 ml/Min.) • Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können > Dehydratation > schwere Infektionen > Schock > intravasculäre Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln (siehe Abschnitt 4.4) • Akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie > kardiale oder respiratorische Insuffizienz > frischer Myokardinfarkt > Schock • Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus • Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, exkl. Insuline; Biguanide. **ATC-Code:** A10BA02. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** März 2010. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

**Fachkurzinformation: Simvastatin Pfizer 10 mg Filmtabletten, Simvastatin Pfizer 20 mg Filmtabletten, Simvastatin Pfizer 40 mg Filmtabletten, Simvastatin Pfizer 80 mg Filmtabletten. Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 10 mg, 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Simvastatin. *Sonstiger Bestandteil:* Lactose-Monohydrat (10 mg Filmtablette: 70 mg, 20 mg Filmtablette: 140 mg, 40 mg Filmtablette: 280 mg, 80 mg Filmtablette: 560 mg). **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* Butylhydroxyanisol (E 320), Ascorbinsäure (E 300), Citronensäure-Monohydrat (E 330), mikrokristalline Cellulose (E 460a), vorverkleisterte Stärke (Mais), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470B). *Filmüberzug:* Hypromellose, Hydroxypropylcellulose (E 464), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Eisenoxid gelb (E 172) – (für 10/20 mg), Eisenoxid rot (E 172) – (für 10/20/40/80 mg). **Anwendungsgebiete:** **Hypercholesterinämie** • Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie als Adjuvans zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsreduktion) allein nicht ausreichen • Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie als Adjuvans zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. **Kardiovaskuläre Prävention** • Zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifeste atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte entweder normal oder erhöht sind, sowie als Adjuvans zur Korrektur anderer Risikofaktoren und anderer kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen Simvastatin oder einen der sonstigen Bestandteile • Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte andauernde Erhöhung der Serumtransaminasen • Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation) • Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer (z. B. Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer. **ATC-Code:** C10AA01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Februar 2010. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

# Instructions for Authors

## 1. Policy

The Journal für Hypertonie publishes original papers and reviews in all fields of hypertension. Manuscripts are accepted for the reviewing process based on the assumption that publication has been consented to by all authors. Submitted manuscripts should not contain material previously published or under consideration for publication elsewhere. Besides publication in the Journal all contributions will be presented on the publisher's homepage. Upon acceptance of the manuscript the copyright is automatically transferred to the publisher. All scientific contributions are subject to a review process by the editor and/or by external expert reviewers.

## 2. Preparation of Manuscripts

Manuscripts should contain:

- Full title (English and German, no abbreviations)
- Full names and addresses of all authors as well as the corresponding author's address
- English **Summary** (max. 25 manuscript lines) and **Key words**
- Well-structured **Main Part**. Abbreviations have to be explained upon their first mention. Medical drugs are to be mentioned by their "generic names".
- **Conflict of interest**: Please specify possible conflicts of interest relating to the present or the last 3 years.
- **References**: References are to be consecutively numbered according to their citation in the text using arabic numbers placed in square [] brackets. The list of

references should only contain references cited in the manuscript. Journal names must be abbreviated according to Index Medicus and references should meet the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals." [Br Med J 1982; 284: 1766–70].

### Regular papers:

1. Zweiker R, Perl S, Riegelnik V, Stoschitzky K. Antihypertensive Therapie bei „noch normalen“ Blutdruckwerten? J Hyperton 2009; 13 (4): 22–5.

### Book chapters:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager R, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

## 3. Tables, Figures, Video Sequences

- **Tables and Figures**: Tables and figures – with their respective legends – are to be consecutively numbered and provided on separate sheets. All abbreviations and symbols must be explained. Figures sent by e-mail have to have a minimum resolution of 300 dpi and must be provided as single files in \*.jpg, \*.tif or \*.eps formats. **Figures previously published in other journals can only be re-used with permission from the copyright holder. If fees apply, they have to be fully covered by the author.**
- **Figures with Video Sequences**: Video sequences submitted via e-mail or CD-

ROM should be provided as \*.avi files, the corresponding freeze frames as \*.jpg, \*.tif or \*.eps files. Points of interest should be indicated by arrows etc.

## 4. Submission of Manuscripts

Manuscripts should be laser printed on standard DIN-A4 paper with broad margins on both sides and double-spaced. Manuscripts are submitted in single copy to the editorial office. Submission by e-mail is encouraged. A printed copy of papers submitted by e-mail is also required to check for mistakes caused by the data transfer!

## 5. Proofs

After acceptance of the manuscript for publication the corresponding author will receive a set of proofs for correction. Corrections are to be limited to mistakes due to type setting and proofs are to be returned in due time (2 weeks) to the publisher.

## 6. Offprints

The corresponding author will receive 10 free copies of the relevant issue.

**Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
Tel. +43 (0)2231/61258-0  
Fax +43 (0)2231/61258-10**

*Homepage: [www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)*

## IMPRESSUM

**Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**

[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

### Chief Editor:

Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany  
A-1090 Wien, Mariannengasse 21

### Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10  
Internet: [www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)

**Lektorat:** Krause & Pachernegg GmbH.,  
Mag. Irene Schinnerl

**Layout:** Krause & Pachernegg GmbH.,  
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

**Druck:** Ueberreuter Print GmbH  
A-2100 Korneuburg, Industriestraße 1

**Verlagspostamt:** 3002 Purkersdorf

**Erscheinungsort:** 3003 Gablitz

**Erscheinungsweise:** 4x im Jahr

Einzelpreis pro Heft: Euro 10,-  
Abonnement: Euro 36,-  
im Ausland zuzüglich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen.

**Grundlegende Richtung:** Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung. Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

**Urheberrecht:** Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk-

und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

**Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

# Herzfrequenzsenkung und Lebensqualitätsverbesserung beim Hypertoniker

M. Zehetgruber

Kardiologische Abteilung, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

## ■ Einleitung

Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass eine hohe Ruheherzfrequenz mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität einhergeht. Ab einer Herzfrequenz von 70/Min. steigt das kardiovaskuläre Risiko mit zunehmender Herzfrequenz an.

Die mortalitätssenkende Wirkung von Betablockern bei Postinfarktpatienten ist durch die herzfrequenzsenkenden Eigenschaften dieser Substanzklasse zu erklären. Auch Patienten mit Herzinsuffizienz profitieren von einer Frequenzsenkung mit Betablockern.

Eine österreichische Anwendungsbeobachtung – die b.p.m.-Studie („beats per minute“) – hatte das Ziel, Einblick in den Krankheits- und Therapieverlauf von Patienten zu geben, die an Hypertonie erkrankt sind und eine erhöhte Herzfrequenz aufweisen. 351 Patienten nahmen an dieser nicht-interventionellen Studie teil, die unter der wissenschaftlichen Leitung des Autors stand. Das Ziel bestand darin, zu überprüfen, inwieweit der Einsatz des Betablockers Bisoprolol<sup>1</sup> nach 6 Monaten zu den folgenden 3 Ergebnissen führt:

1. Senkung der Herzfrequenz auf  $\leq 80$ /Min. bei mindestens 60 % der Teilnehmer
2. Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks
3. Verbesserung der Lebensqualität.

## ■ Studiendesign und Teilnehmer

Die Patienten wurden am Beginn der Studie (vor Einsatz von Bisoprolol) und nach 6-monatiger Bisoprolol-Therapie untersucht und befragt. Dabei waren 3 Teilbereiche zu unterscheiden:

1. Der Gesundheitsstatus, der u. a. die aktuelle antihypertensive Therapie, Komorbiditäten und den Raucherstatus erfasste.
2. Die Veränderung der Lebensqualität, die anhand von 8 Fragen evaluiert und auch quantifiziert wurde.
3. Die Wirksamkeit (Änderung von Blutdruck und Herzfrequenz im Therapieverlauf) und Verträglichkeit des Betablockers.

52,9 % der Patienten waren männlich, 48,1 % weiblich. 51,5 % waren Nichtraucher, 22 % Ex-Raucher und 26,5 % Raucher. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag

bei 55,9 Jahren, wobei die größte Einzelgruppe Patienten zwischen 45 und 54 Jahren waren. 54,4 % waren  $< 55$  Jahre, 45,6 %  $\geq 55$  Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der teilnehmenden Raucher lag mit 49 Jahren niedriger als jenes der Ex-Raucher (56,4 a) und der Nichtraucher (59,8 a).

Zu Studienbeginn hatten 15,7 % keine antihypertensive Therapie, 84,3 % erhielten  $\geq 1$  Antihypertensivum. Dabei wurden ACE-Hemmer am häufigsten genannt (50,7 %), gefolgt von Diuretika (25,1 %), Kalziumantagonisten (23,9 %), Betablockern (18,5 %), Angiotensin-Rezeptorblockern (15,7 %) und anderen (7,1 %)<sup>2</sup>. Inwieweit sich die Begleitmedikation im Laufe der 6 Monate verändert hat, wurde nicht erhoben.

Was die Komorbiditäten betrifft, wurden von 25,9 % keine Begleiterkrankungen angegeben, 74,1 % hatten  $\geq 1$  andere Erkrankungen. Am häufigsten kam die koronare Herzkrankheit vor (35,9 %), gefolgt von Diabetes mellitus (25,6 %), St. p. Myokardinfarkt (12 %), pAVK (8 %) und St. p. Schlaganfall (5,4 %). 30,2 % gaben andere Begleiterkrankungen an. In der Altersgruppe ab 55 Jahren waren vor allem vaskuläre Begleiterkrankungen (KHK, Insult, pAVK) etwas häufiger zu finden als bei den jüngeren Patienten.

Blutdruckwerte und Herzfrequenz wurden mindestens 2x, idealerweise 4x/Tag mittels digitaler Blutdruckmessgeräte in Heimmessung vom Patienten erhoben und dokumentiert. Dafür wurde der Patient in die richtige Handhabung des Geräts eingewiesen. Die Erhebung der Lebensqualität wurde vom behandelnden Arzt im Rahmen der vorgesehenen Untersuchungen unter Verwendung von 8 standardisierten Fragen (SF-8 Short Form Health Survey) durchgeführt.

## ■ Senkung der Herzfrequenz

Bei der Einstellungsuntersuchung hatten 1,5 % eine Herzfrequenz (HF)  $\leq 60$ /Min., 6,6 % eine HF zwischen 61 und 70, 25,9 % eine HF zwischen 71 und 80. Insgesamt wiesen also 34 % der Patienten eine HF  $\leq 80$ /Min. auf. Weitere 35,7 % hatten eine HF zwischen 81 und 90, 20,7 % zwischen 91 und 100, der Rest  $> 100$ . Der Mittelwert betrug 86,1/Min.

Der Prozentsatz der Patienten, die eine HF  $\leq 80$ /Min. aufwiesen, steigerte sich bereits nach einem Monat auf 75 %, nach 3 Monaten auf 86 % und lag bei der Abschlussuntersuchung bei 87,9 %. Zu diesem Zeitpunkt wiesen 13,1 % eine HF  $\leq 60$ , 39,5 % eine HF zwischen 61 und 70, 35,4 % eine HF zwischen 71 und 80 und 11,1 % eine HF zwischen 81 und 90 auf. Somit hatten  $< 1$  % zu Studienende eine HF  $> 90$ /Min. Die durchschnittliche HF bei der Abschlussuntersuchung lag bei 70,8/Min. (Abb. 1).

<sup>1</sup> Bisoprolol ist u. a. als Concor® und (in Kombination mit Hydrochlorothiazid) Concor® plus von Merck-Serono in Österreich erhältlich.

<sup>2</sup> Die Gesamtzahl ist höher als 100 %, da viele Patienten mehr als ein Antihypertensivum erhielten.

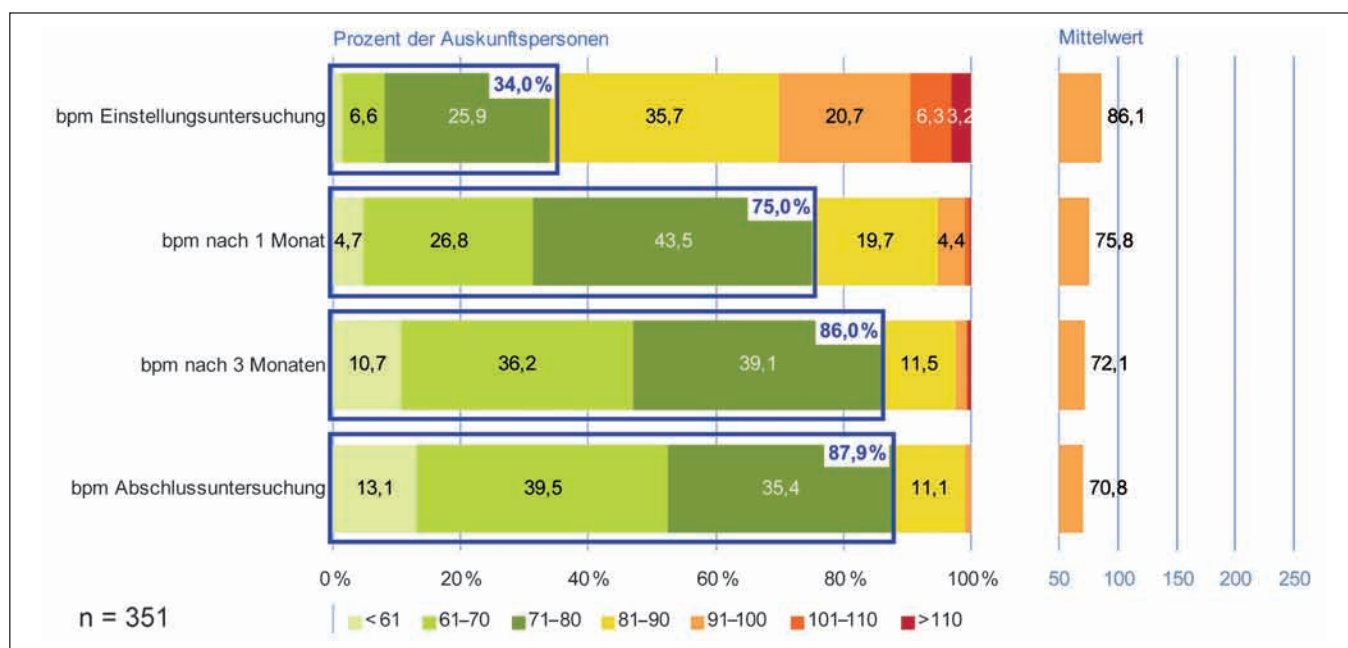


Abbildung 1: Veränderung der Herzfrequenz im Überblick. Quelle: b.p.m.-Studie, Merck-Serono, Data on File

## ■ Senkung des Blutdrucks

Was den Blutdruck angeht, so sank der systolische Druck bei 91,8 % der Teilnehmer, der diastolische Druck reduzierte sich bei 82,6 %. 78,8 % der Patienten hatten sowohl eine Reduktion des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks. Eine Blutdrucksenkung wurde als Reduktion des Drucks um 5 mmHg definiert.

Einen systolischen RR < 140 mmHg wiesen zu Studienbeginn nur 11,2 % auf, während es zu Studienende beachtliche 71 % waren. Beim diastolischen RR betrugen die analogen Werte 30,9 % und 89,6 %. Der Blutdruck-Mittelwert lag am Anfang bei 154/92 mmHg, am Ende bei 132/80 mmHg.

Subgruppenanalysen zeigten, dass weder das Alter noch das Geschlecht, der Raucherstatus oder die Komorbiditäten die Entwicklung der Parameter Blutdruck und Herzfrequenz gegenüber der Gesamtgruppe wesentlich veränderten.

## ■ Veränderungen der Lebensqualität

In diesem Kontext stellte sich nun die Frage, wie sich die deutliche Senkung der HF und des Blutdrucks auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Die verwendeten Fragen und einen Überblick der Ergebnisse zu Studienbeginn und -ende zeigen die Abbildungen 2 und 3. Dabei wurde eine 4-teilige Wertungsskala verwendet, wobei die Ziffer 4 das jeweils bestmögliche, die Ziffer 1 das jeweils schlechtestmögliche Ergebnis bezeichnete. Zu beachten ist, dass bei der Abschlussbefragung die Frage 1 (Beschreibung des Gesundheitszustands nach 6 Monaten) als direkter Vergleich zum Ausgangszustand bei Studienbeginn zu verstehen ist; dies ist bei den restlichen 7 Fragen nicht der Fall.

Das Ergebnis der Antworten auf die erste Frage ist eindeutig: 61,6 % der Befragten gaben an, sich nach 6 Monaten Therapie mit Bisoprolol „viel besser“ zu fühlen, 36,9 % sagten, ihr Zu-

stand sei „gleich“, nur 1,5 % gaben eine Verschlechterung an. Bei Rauchern und bei Patienten > 55 mit Komorbidität war der Prozentsatz jener Patienten, die sich am Ende der Studie viel besser fühlten, noch etwas höher (63,8 % bei Rauchern, 66,1 % bei Patienten > 55 mit Begleiterkrankung).

Was die Frage nach der Einschränkung der körperlichen Aktivitäten betrifft, so gaben zu Studienbeginn nur 21,2 % an, gar nicht eingeschränkt zu sein; 24,9 % waren wenig, 40 % etwas und 13,9 % stark eingeschränkt. Die analogen Zahlen zu Studienende waren 46 % (nicht eingeschränkt), 30,3 % (wenig eingeschränkt), 19,9 % etwas eingeschränkt und 3,9 % (stark eingeschränkt).

Recht ähnlich waren die positiven Verbesserungen bei den weiteren 6 Fragen. Wenig oder keine Schwierigkeiten im Alltag hatten zu Studienbeginn 49,6 %, zu Studienende jedoch 73,1 %. Keine Einschränkung durch Schmerzen gaben am Anfang 40,1 % an, am Ende 58,7 %. Sehr viel subjektiv empfundene Energie verspürten anfangs nur 19,3 %, am Ende aber 53,9 % der Teilnehmer. Der Anteil der Patienten, die nie durch somatische oder psychische Probleme in ihren sozialen Kontakten behindert waren, lag anfangs bei 32 %, am Ende bei 51,3 %. Nie durch psychische Probleme belastet fühlten sich zu Beginn 36,4 %, am Ende 51,5 %. Und der Prozentsatz jener Teilnehmer, die sich durch psychische Probleme im Alltag gar nicht behindert fühlten, stieg von 38,8 % auf 57,6 % an. Bildete man aus den Items 2–7 eine Punktezahl, so ergab sich zu Studienbeginn ein durchschnittlicher Lebensqualitäts-Score von 19,8 – zu Studienende lag er jedoch bei 23,5. 78,4 % der Befragten gaben an, dass am Ende der Studie ihre Lebensqualität gestiegen sei, 16,9 % sagten, sie sei gleich geblieben, und nur 4,7 % sprachen von einer Verschlechterung.

## ■ Therapieschema und Nebenwirkungen

Zu Studienbeginn wurden 68,5 % der Patienten auf 5 mg Bisoprolol eingestellt, 13,6 % auf 10 mg Bisoprolol und 13 %

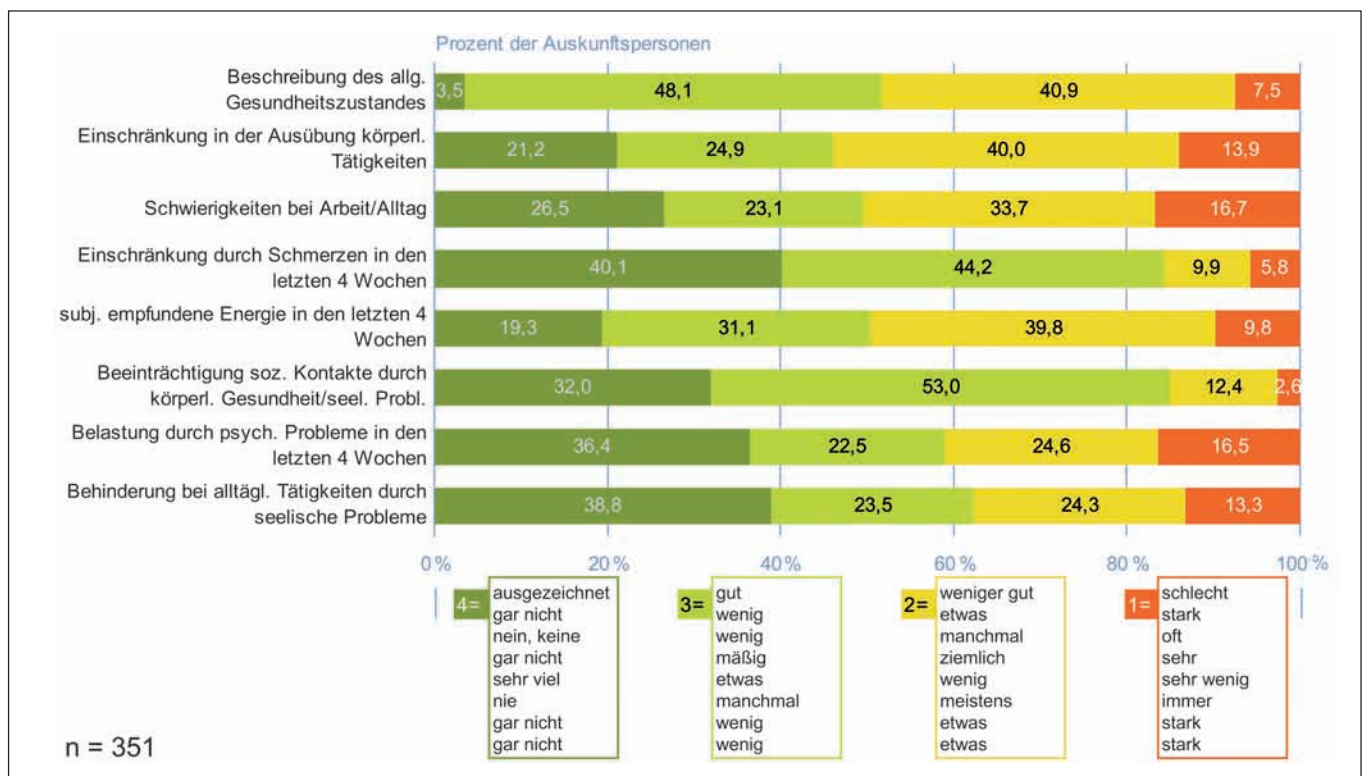


Abbildung 2: Einschätzung der Lebensqualität zu Studienbeginn. Quelle: b.p.m.-Studie, Merck-Serono, Data on File

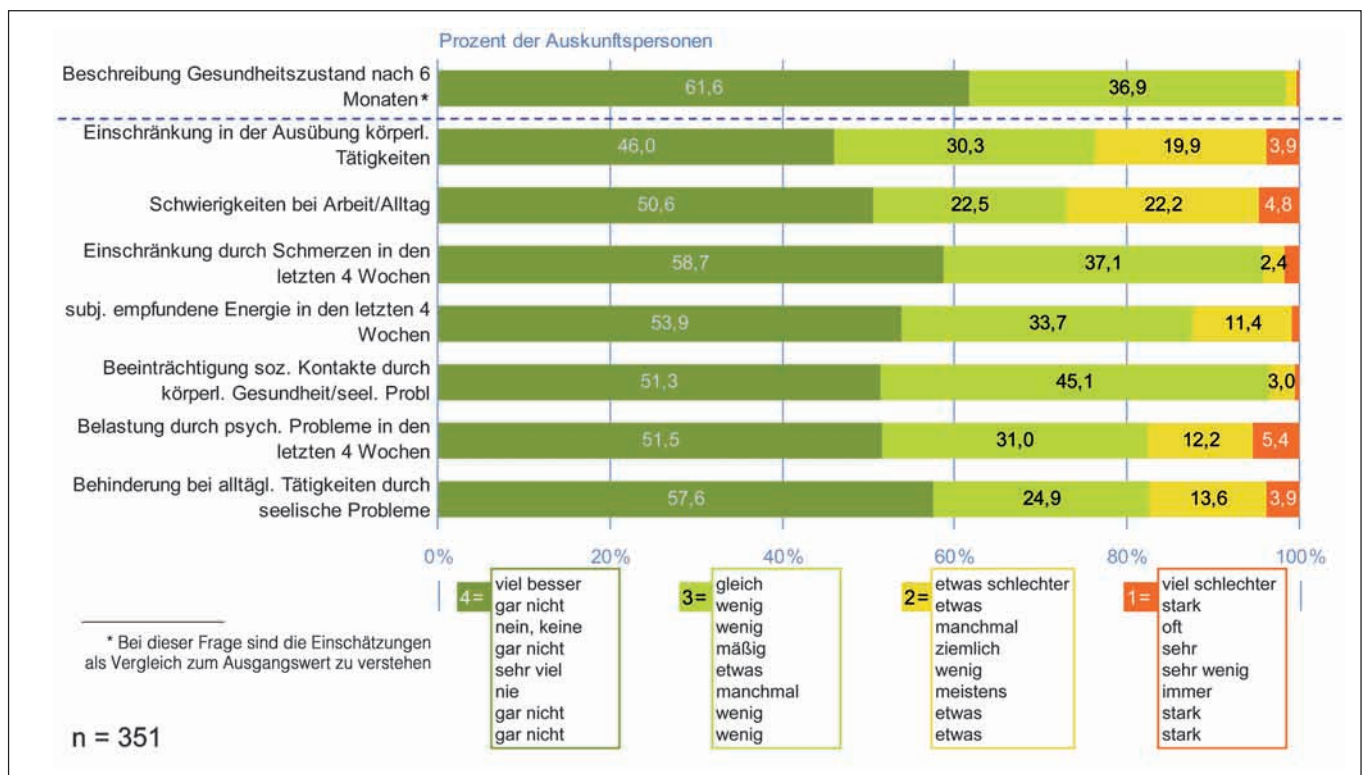


Abbildung 3: Einschätzung der Lebensqualität zu Studienende. Quelle: b.p.m.-Studie, Merck-Serono, Data on File

auf die Kombination von 5 mg Bisoprolol mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Am Ende der Studie hatten sich diese Prozentsätze etwas verschoben und betrugen 50,8 %, 24,4 % und 21,3 %. Nebenwirkungen waren kaum zu verzeichnen: Nach einem Monat sagten 98,8 %, dass sie keine Nebenwirkungen verspüren, nach 4 Monaten waren es ebenfalls 98,8 %, nach 6 Monaten 98,5 %.

## Fazit

Der Anteil an Patienten mit einer Herzfrequenz von  $\leq 80/\text{Min.}$  steigt von 34 % zu Studienbeginn auf 87,9 % zu Studienende an. Bei 78,8 % der Patienten sinkt sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruckwert.

Von 61,6 % der Patienten wird der „allgemeine Gesundheitszustand“ nach der 6-monatigen Therapie mit Bisoprolol als „viel besser“ im Vergleich zur Erstuntersuchung empfunden. Auch bei allen einzeln abgefragten Lebensqualitäts-Items steigt der Anteil der Patienten in der jeweils positivsten Bewertungskategorie. Die Lebensqualität – gemessen am Summenscore der Einzel-Items zur Lebensqualität – steigt in den 6 Behandlungsmonaten bei 78,4 % der Patienten an. Nahezu alle Patienten (98,5 %) bleiben ohne Nebenwirkungen.

#### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof Dr. med. Manfred Zehetgruber  
Abteilung für Kardiologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin II  
A-1090 Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: manfred.zehetgruber@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35

**Bezeichnung des Arzneimittels:** Concor 5 mg - Filmtabletten / Concor 10 mg - Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Concor 5 mg - Filmtablette enthält 5 mg Bisoprolol Hemifumarat. Concor 10 mg - Filmtablette enthält 10 mg Bisoprolol Hemifumarat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, Angina pectoris. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei: bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates; akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz; die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert; kardiogenem Schock; AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher); Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); sinuatrialem Block; symptomatische Bradykardie; symptomatische Hypotonie; schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung; Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom; unbehandeltem Phäochromocytom; metabolischer Azidose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor 5 mg: Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172). Concor 10 mg: Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172), Eisenoxidrot (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, A-1147 Wien, Zimbaggasse 5. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information: Juni 2008**

**Bezeichnung des Arzneimittels:** Concor Cor 1,25 mg Filmtabletten / Concor Cor 2,5 mg Filmtabletten / Concor Cor 3,75 mg Filmtabletten / Concor Cor 5 mg Filmtabletten / Concor Cor 7,5 mg Filmtabletten / Concor Cor 10 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1,25/2,5/3,75/5/7,5/10 mg Bisoprolol Hemifumarat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit: akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert; kardiogenem Schock; AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher); Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); sinuatrialem Block; Bradykardie mit weniger als 60 Schlägen/min vor Behandlungsbeginn; Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mm Hg); schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung; Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom; unbehandeltem Phäochromocytom; metabolischer Azidose; Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einem anderen Tablettenbestandteil. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor Cor 1,25 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Dimeticon, Talkum, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 2,5 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 3,75 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 5 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 7,5 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 10 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, A-1147 Wien, Zimbaggasse 5. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information: Juli 2010**

**Bezeichnung des Arzneimittels:** Concor plus - Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololhemifumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn die alleinige Therapie mit  $\beta$ -Blockern oder Diuretika nicht ausreichend wirksam ist. **Gegenanzeigen:** bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, oder andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates; akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert; kardiogener Schock; AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher); Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); sinuatrialer Block; symptomatische Bradykardie; ausgeprägte Hypotonie (systolisch weniger als 90 mm Hg); schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung; Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom; unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“); therapieresistenter Kaliummangel; schwere Hyponatriämie; Hyperkalzämie; schwere Nierenfunktionsstörung mit Oligurie und Anurie (Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml und/oder Kreatininclearance unter 30 ml/min); akute Glomerulonephritis; schwere Leberfunktionsstörung, einschließlich Präkoma und Koma hepaticum; metabolische Azidose; Gicht; Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiver Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, ATC Code: C07BB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Maisstärke, Kalziumhydrogenphosphat, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Macrogol, Dimeticon, Eisenoxidrot (E172), Eisenoxidschwarz (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, A-Wien, Zimbaggasse 5. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information: Mai 2009**

MERCK Gesellschaft mbH, A-1147 Wien, Zimbaggasse 5

# NEU – unabhängig vom In

## Das JOURNAL FÜR HYPERTONIE au

### Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Ich freue mich, Ihnen diesmal ein Heft vorstellen zu dürfen, in dem es uns gelungen ist, einen Beitrag von **Peter Nilsson** zu veröffentlichen. Nilsson ist den Hochdruckspezialisten unter Ihnen bestens bekannt als derzeitiger Sekretär der European Society of Hypertension, Autor einer schier unübersehbaren Zahl von wissenschaftlichen Artikeln zu Hypertonie und Diabetes und Mitautor der Guidelines der ESH/ESC. Er legt in seiner eleganten Publikation die derzeitige Evidenz für die Blutdrucksenkung und die Zielwerte bei Diabetikern dar. In weiteren, gut recherchierten Beiträgen gehen **Ribitsch** und **Rosenkranz** der Frage nach, ob es nicht nur eine Prähypertonie, sondern auch eine Präniereninsuffizienz als Vorstufe zur CKD gibt, und **Stoschitzky** stellt Überlegungen an, ob sich das Produkt aus systolischem Druck und Ruheherzfrequenz als einfacher und umfassender Prognoseparameter eignet. Hohe Herzfrequenz hat sich in den vergangenen Jahren als unabhängiger Risikofaktor neben hohem systolischem Druck herausgestellt. In der Kardiologie ist das Druckfrequenzprodukt seit Langem ein etablierter Parameter zur Charakterisierung des myokardialen Sauerstoffbedarfs.

Weiters finden Sie in dieser Ausgabe die hypertensiologischen Abstracts der gemeinsamen Jahrestagung der ÖGH und ÖGN. Abgerundet wird der Themenkreis durch einen juristischen Beitrag, was bei der Erstellung einer Homepage durch den Arzt zu beachten ist.

Erfreuliches ist auch vom Verlag zu berichten, der neben den gewohnten Features des *Journals für Hypertonie* Online nun auch die aktuellen Versionen des Journals als Gesamt-PDF zum Download, Archivieren und Lesen auf Tablet-PC oder e-book anbieten kann: Unter

<http://www.kup.at/download/hypertonie.html>

finden Sie die komplette Zeitschrift zum Lesen, wo immer Sie gerade sind (Benutzername: hypertonie; Passwort: hypertonie). Einen Überblick über den Inhalt bietet der neue Service für Smartphones:

<http://www.kup.at/hypertonie/mobile/>

Ab sofort können Sie sich auf Ihrem Smartphone stets aktuell über die Inhalte der Ausgaben des *Journals für Hypertonie* informieren!

Zuletzt noch einmal Informationen zu unserem Jahrespräsidenten Stephen Hall, dem Entdecker des Blutdrucks. In seinen späteren Jahren wurde er zum Präsident der öffentlichen Gesundheit. Er entwickelte Windmühlen, die in Geflügelkäfigen, Spitalen und Schulen der Royal Navy installiert wurden, um Luft zu reinigen. Er war auch ein wichtiger Berater der Regierung. Er kämpfte gegen Alkoholmissbrauch und war wesentlich verantwortlich für den Erliss der „gin laws“ (1851). Als er 1791 starb, schrieb John Wesley: „How well did he live, and religion served in this man of sound understanding“.

Eine angenehme Lektüre wünscht Ihnen

Ihr  
J. Slany



Prof. Dr. Jörg Slany



**ternet:**

**f Ihrem Tablet oder ebook-Reader!**

**Die komplette aktuelle Ausgabe  
in einer Datei zum Download  
und Abspeichern für Ihren  
ebook-Reader, Tablet oder  
Ihr elektronisches Archiv**

**Die aktuelle Ausgabe des  
JOURNALS FÜR HYPERTONIE  
für Ihren ebook-Reader oder Tablet  
zum Download:**

**[http://www.kup.at/download/  
hypertonie.html](http://www.kup.at/download/hypertonie.html)**

**Benutzername: hypertonie**

**Passwort: hypertonie**

## Zanidip® reduziert Proteinurie bei Hypertonikern

*Der moderne Kalziumantagonist Zanidip® kann in Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern sowohl den Blutdruck als auch die Proteinurie weiter senken.*

Eine Hypertonie gilt als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz, insbesondere bei erhöhten diastolischen Blutdruckwerten und bei gleichzeitigem Vorliegen einer Proteinurie. Sowohl ACE-Hemmer als auch Angiotensin-II-Rezeptorblocker gelten als Antihypertensiva mit nephroprotektiven Eigenschaften, die auch eine Proteinurie günstig beeinflussen können. Studien zufolge verfügen moderne Dihydropyridin-Kalziumantagonisten wie Zanidip® (Lercanidipin) über ebensolche nephroprotektiven Eigenschaften [1].

### Additive Therapie mit Zanidip®

In einer vor Kurzem veröffentlichten Studie [2] wurde daher untersucht, ob der moderne Kalziumantagonist der dritten Generation Zanidip® Bluthochdruck und Proteinurie trotz Vorbehandlung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern weiter senken kann. Alle 68 teilnehmenden Patienten mit einer Proteinurie > 500 mg/

Tag hatten nämlich trotz antihypertensiver Behandlung die für Patienten mit Nierenerkrankung vorgesehenen Blutdruckzielwerte [3] (< 130/80 mmHg) nicht erreicht. Die Teilnehmer erhielten additiv zu ihrer bisherigen antihypertensiven Therapie 20 mg Zanidip® 1x täglich und wurden 6 Monate lang beobachtet, wobei nach 1 und 3 Monaten Zwischenanalysen durchgeführt wurden.

### Signifikante Verbesserung von Blutdruck ...

Die Ergebnisse waren beeindruckend: Die mittleren Blutdruckwerte wurden durch die additive Behandlung mit Zanidip® gegenüber dem Ausgangswert signifikant reduziert (von durchschnittlich 152/86 mmHg auf 135/77 mmHg nach 6 Monaten). Die Zielwerte von 130/80 mmHg konnten demnach von 42,5 % der Patienten erreicht werden.

### ... und Proteinurie

Bemerkenswert war der Einfluss von Zanidip® auch auf den renalen Risikofaktor Proteinurie – zusätzlich zu einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker verabreicht. Zu Studienbeginn lag die Proteinurie im Schnitt bei durchschnittlich 1,63 g pro Tag. Nach einem Monat kam es zu einer Reduktion um signifikante 29 %, nach 3 Monaten um 37 % und nach 6 Monaten um 33 % (p < 0,001). Zanidip® wurde in dieser Studie gut vertragen.

### Fazit der Autoren

Die antihypertensive Therapie mit Zanidip® 20 mg in Kombination mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker zeigt eine signifikante Wirkung auf Hypertonie und Proteinurie bei guter Verträglichkeit.

### Literatur:

1. Robles NR. Calcium antagonists and renal failure progression. *Ren Fail* 2008; 30: 247–55.
2. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32: 192–7.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87. Erratum in: *J Hypertens* 2007; 25: 1749.

**Eine ausführliche Literaturliste ist bei Kwizda Pharma Österreich erhältlich.**

### Weitere Information:



**Kwizda Pharma GmbH**  
Andrea Potuzak  
A-1160 Wien, Effingergasse 21  
Tel.: 05/9977/30-359  
E-Mail: a.potuzak@kwizda.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der Seite 8

<sup>1)</sup> Vergleich Zanidip® 10 mg KKP März 2011 vs. September 2010

<sup>2)</sup> Vergleich Zanidip® 20 mg KKP März 2011 vs. September 2010

<sup>3)</sup> Vergleich Lercanidipin-Generika vs. Zanidip®, Stand März 2011

**Bezeichnung des Arzneimittels:** ZANIDIP® 10 mg-Filmtabletten, ZANIDIP® 20 mg-Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Zanidip 10 mg-Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 10 mg Lercanidipinhydrochlorid, entsprechend 9,4 mg Lercanidipin. Zanidip 20 mg-Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Lercanidipinhydrochlorid, entsprechend 18,8 mg Lercanidipin. **Anwendungsgebiete:** Zanidip ist angezeigt zur Behandlung leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil Lercanidipin, gegen jegliche Dihydropyridine oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels; Schwangerschaft und Stillzeit; Frauen im gebärfähigen Alter, sofern keine wirksame Verhütung erfolgt; Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes; Unbehandelte Stauungsinsuffizienz; Instabile Angina pectoris; Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen; Innerhalb eines Monats nach einem Myokardinfarkt; Gleichzeitige Verabreichung von: starken CYP3A4-Inhibitoren; Cyclosporin; Grapefruitsaft. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat, Povidon K30, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 6000, Eisenoxid (E172). **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, A-1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** Selektive Kalziumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung, ATC-Code: C08CA13

Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand: Dezember 2007

In Lizenz von Recordati

## Homviotensin®-Tabletten: Eine komplementär- medizinische Alternative bei leichter Hypertonie

*Viele Patienten leiden unter leichten Formen von Bluthochdruck. Nicht selten allerdings ist eine nur geringe Compliance gegenüber synthetischen Arzneimitteln festzustellen, nicht zuletzt wegen deren möglichen Nebenwirkungen. Die Spätfolgen einer unbehandelten Hypertonie sind den Patienten meist bekannt, doch bewirkt die unterschiedlich lange Zeit der Symptombefreiung oft eine gewisse Nachlässigkeit hinsichtlich der Therapienotwendigkeit.*

Homviotensin®-Tabletten stellen eine nebenwirkungsfreie und sichere naturheilkundliche Alternative bei leichten Formen des Bluthochdrucks dar.

Ihre Inhaltsstoffe sind: Reserpinum D3, Rauwolfia serpentina D3, Viscum album D2 und Crataegus D2.

Reserpin ist seit vielen Jahren für seine Sympathikushemmung und die damit verbundene blutdrucksenkende Wirkung bekannt. So findet es vor allem Anwendung bei vegetativer und stressbedingter Hypertonie [1].

Viscum album und Crataegus haben eine positive Wirkung auf die Herzleistung und verbessern die Durchblutung des Herzmuskels [2, 3].

In etlichen Studien konnte durch die Einnahme von Homviotensin®-Tabletten eine signifikante Blutdrucksenkung nachgewiesen werden. So zeigte Krönig in seiner Studie Homviotensin vs. Placebo, dass durch Homviotensin eine mittlere Blutdrucksenkung von systolisch 7,3 mmHg und diastolisch 5,6 mmHg erreicht wird [4].

Wolf zeigte in seiner Studie Homviotensin vs. Metoprolol die vergleichbare Effektivität von Homviotensin und Metoprolol. Der entscheidende Unterschied bestand darin, dass bei der Einnahme von Homviotensin keinerlei Nebenwirkungen angegeben wurden [5]. In einer Dosierung von 2 × 1 Tablette/Tag erreicht man schon nach 7–14 Tagen eine erste systolische und diastolische Blutdrucksenkung von 10–20 mmHg.

**Homviotensin®-Tabletten sind seit Ende 2007 in Österreich zugelassen und als verschreibungspflichtiges Arzneimittel eingestuft.**

### Literatur:

1. Keller K, Greiner S, Stockbrandt P (Hrsg.). Homöopathische Arzneimittel. Material zur Bewertung. Monographie der Kommission D des deutschen Bundesgesundheitsamtes (BGA). Govi-Verlag, Frankfurt, 1990 (6. Lieferung 1995).
2. Wagner H. Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe. 6. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999.
3. Hiller, IC, Melzig MF. Lexikon der Arzneipflanzen und Drogen. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin, 1999.
4. Krönig B, Fassbinder F, Terhaar A, et al. Homviotensin® versus Placebo bei leichter essentieller arterieller Hypertonie – randomisierte, multizentrische, ABPM-kontrollierte Phase IV-Studie. Abstract: 27.

Wissenschaftlicher Kongress der Hochdruckliga, Bonn, 26.–29.11.2003.

5. Wolf R. Hochdrucktherapie – Eine homöopathische Alternative. Eine Therapiestudie mit Homviotensin und Metoprolol. Ärztliche Forschung 1999; 46 (Sonderdruck 1).

### Weitere Informationen:



Homviora Naturarzneimittel GmbH  
A-7011 Siegendorf  
Eisenstädter Straße 42  
Tel.: 0800/204 067 (kostenlose Hotline)

# Mit der Natur den Blutdruck senken!



- bei leicht erhöhtem Blutdruck
- bisher keine Nebenwirkungen bekannt
- durch wissenschaftliche Untersuchungen belegt
- Vergleichen mit Betablockern hält Homviotensin stand!

**Jetzt Ärztemuster gratis anfordern!**  
Einfach ausfüllen und an Fax-Nr. 0049 - 899 17 985 senden.  
Sie erhalten umgehend Ihr kostenloses Homviotensin® Ärztemuster zugeschickt!

Name: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Arztstempel: \_\_\_\_\_



## Ergebnisse der Dosistitrationstudie BP-CRUSH [1]: Mit Fixkombination aus Olmesartan und Amlodipin zum Zielblutdruck

*Trotz medikamentöser Behandlung erreichen viele Hypertoniepatienten nicht die empfohlenen Blutdruckzielwerte [2]. Bei mittelschwerer und schwerer Hypertonie konnte bereits in der multizentrischen, doppelblind-randomisierten Parallelgruppenstudie TRINITY [3] gezeigt werden, dass die Dreifachkombination aus Olmesartan, Amlodipin sowie Hydrochlorothiazid den Zweifachkombinationen aus Olmesartan bzw. Amlodipin mit Hydrochlorothiazid überlegen ist.*

### BP-CRUSH: Umstellung auf Kombinationstherapie

In der jüngsten, nun vorliegenden, multizentrischen, prospektiven, nicht-verblindeten „Open-Label“-Phase-IV-Dosistitrierungsstudie BP-CRUSH [1] (Blood Pressure Control in All Subgroups with Hypertension) wurden Patienten mit vorbestehender inadäquater Hypertonie-Monotherapie auf eine Kombinationstherapie mit Olmesartan in jeweils fixer Kombination mit Amlodipin  $\pm$  Hydrochlorothiazid umgestellt.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der Patienten innerhalb einer kurzen Zeitspanne (75,8 % der Patienten nach bereits 12 Wochen) bei guter Verträglichkeit die empfohlenen Blutdruckwerte erreichte ( $< 140/90$  mmHg beim sonst gesunden Hypertoniker,  $< 130/80$  mmHg beim Diabetiker) [4]. Das in dieser Studie [1] eingeschlossene Patientenkollektiv umfasste 999 Frauen und Männer, die zuvor ausschließlich eine Monotherapie erhalten hatten.

### „Real-world“-Subgruppen-Studie

In den Subgruppen waren vertreten: Ältere Patienten  $> 65$  Jahre, Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, metabolischem Syndrom und Adipositas (BMI  $\geq 30$ ) sowie Gruppen mit hoher Hypertonieprävalenz, Schwarzafrikaner, Hispanier und Asiaten, insgesamt somit Patienten aus dem klinischen Alltag („Real-world“-Subgruppen-Studie). Bei 243 (24,3 %) Patienten wurde zu bestimmten Zeitpunkten anhand einer

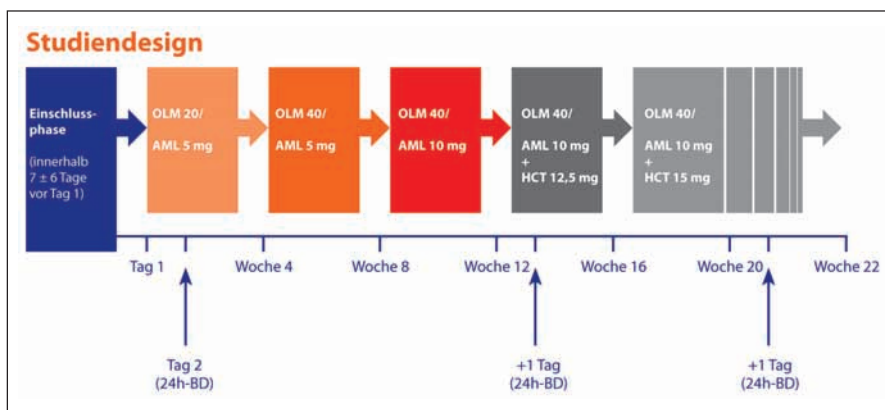


**Abbildung 1:** Dreifachtherapie bei schwer einstellbarer Hypertonie – Kombination Olmesartan + Amlodipin + HCT: BP-Crush-Studie. Erstellt nach Daten aus [5].

Langzeit-Blutdruckmessung zusätzlich der 24-h-Blutdruckverlauf überprüft.

### Schrittweise Dosiserhöhung mit fixen Einzeltabletten-Kombinationen

Am ersten Tag der Studie [1] wurden die Patienten ohne Auswaschphase ihrer gewohnten bisherigen Monotherapie gleich auf zunächst Olmesartan 20 mg/ Amlodipin 5 mg umgestellt. Bei Nicht-Erreichen des Blutdruckziels wurde die Dosis dann alle 4 Wochen stufenweise, wie in Abbildung 1 dargestellt, erhöht. Bereits in Woche 12 konnten 75,8 % der Gesamtpopulation in den Ziel-Blutdruckbereich gebracht werden (80,1 % Nicht-Diabetiker, 57,9 % Diabetiker), am Ende der Woche 20 waren es 90,3 %.

Bei jeder Dosissteigerung kam es zu einer signifikanten Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, bis zu einer maximalen Verringerung des Blutdrucks um 25,1/13,7 mmHg nach Woche 20. Ein besonderer Vorteil der fixen Kombinationstherapie im Interesse des Arztes sowie des Patienten ist die einfache, für den Patienten angenehme Anwendung durch nur eine Tabletten-einnahme pro Tag, wodurch die verordnete Tagesdosis genauer eingehalten werden kann, die Compliance des Patienten gesteigert wird und somit Krankenhausaufenthalte verringert werden können [6, 7].

### Patientenanteile im Zielbereich

Der mittlere 24-h-Blutdruckverlauf, der zu Beginn der Studie, nach 12 und nach 20 Wochen überprüft wurde, zeigte eine signifikante Senkung des durchschnittlichen 24-h-Blutdrucks unter die empfohlene Grenze von 130/80 mmHg bei 90,5 % der Patienten [1]. Die empfohlenen Durchschnittswerte für den Tages-

und Nachtverlauf von  $< 135/85$  mmHg bzw.  $< 120/70$  mmHg erreichten 88,4 % bzw. 78,9 % der Patienten in der Studie [1]. Somit bietet diese fixe Wirkstoffkombination eine stabile Blutdruckregulation über 24 h bei einer hierdurch zu erwartenden hohen Compliance der Patienten. Ein weiterer positiver Aspekt dieser schrittweisen Dosiserhöhung mit fixen Einzeltabletten-Kombinationen ist, dass bei 53,1 % der „Non-Dipper“ zu Studienbeginn nach Woche 20 eine nächtliche Reduktion des Blutdrucks zu beobachten war.

### Verträglichkeit

Die Therapie wurde allgemein gut vertragen, lediglich bei 6,9 % der Patienten kam es aufgrund einer unerwünschten Nebenwirkung zum Abbruch der Therapie. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Schwindel (7,6 %), periphere Ödeme (6,5 %), Hypotonie (2,3 %) und Kopfschmerzen (2,0 %). Die Inzidenz der peripheren Ödeme war in der höheren Amlodipin-Dosierung (10 mg) etwas häufiger (4,4 %), jedoch unter der Tripletherapie mit Hydrochlorothiazid geringer ( $\leq 1$  % der Patienten).

### Zusammenfassung

Zusammenfassend hat diese Studie die vorangegangenen Ergebnisse der Zulassungsstudie mit den Wirkstoffkombinationen Olmesartan + Amlodipin  $\pm$  Hydrochlorothiazid bestätigt und konnte auch den praktischen Nutzen für Mediziner und Patienten aufzeigen: Eine unkomplizierte Methode der Blutdruckeinstellung beim mittelschweren und schweren Hypertoniker diverser klinischer Subgruppen mit einer Fixkombination in einer Einzeltabletten-therapie (Zweifach- oder Dreifachkombination aus Olmesartan, Amlodipin, Hydrochloro-

rothiazid). In 90,3 % der Fälle konnte bereits nach 20 Wochen die gewünschte zielgerechte Blutdrucksenkung bei Einfachheit und Komfort für den Patienten erreicht werden.

### Anmerkung

Die Fixkombination Olmesartan + Amlodipin ist als Sevika<sup>®</sup>, die Fixkombination Olmesartan + Amlodipin + Hydrochlorothiazid unter der Bezeichnung Sevika<sup>®</sup> HCT zugelassen und im Handel verfügbar. Sevika<sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der essenziellen Hypertonie indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil oder Amlodipin als Monotherapie kontrolliert werden kann. Sevika<sup>®</sup> HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und

Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird.

### Literatur:

1. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 404–12.
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010; 303: 2043–50.
3. Oparil S, Melino M, Lee J, et al. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther* 2010; 32: 1252–69.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87. Erratum in: *J Hypertens* 2007; 25: 1749.

5. Weir MR, Weber MA, Nesbitt SD, et al. Rationale and design of the BP CRUSH study: evaluating the efficacy and safety of amlodipine/olmesartan medoxomil in patients who are non-responders to antihypertensive monotherapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11 (Suppl A): A137.
6. Yang W, Chang J, Kahler KH, et al. Evaluation of compliance and health utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2065–76.
7. Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, et al. Predictors of compliance with antihypertensive therapy in a high-risk Medicaid population. *J Natl Med Assoc* 2009; 101: 34–9.

Autorin:

Univ.-Prof. Dr. Jutta Bergler-Klein

### Weitere Informationen:

Daiichi Sankyo Austria GmbH

Dr. Robert Verner

A-1160 Wien

Effingergasse 21

E-Mail:

robert.verner@daiichi-sankyo.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

**Sevika<sup>®</sup> HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika<sup>®</sup> HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika<sup>®</sup> HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika<sup>®</sup> HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten. Sevika<sup>®</sup> HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten**

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Sevika<sup>®</sup> HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika<sup>®</sup> HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika<sup>®</sup> HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika<sup>®</sup> HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika<sup>®</sup> HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. Sevika<sup>®</sup> HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie. Stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. Sevika<sup>®</sup> HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt.

**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten; Calciumkanalblocker und Diuretika. **ATC-Code:** C09DX03. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B.: Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information:** Dezember 2010.



## Pioglitazon in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

*Pioglitazonhaltige Arzneyspezialitäten sind in der EU seit dem Jahr 2000 zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Pioglitazon reduziert die Glukoseproduktion in der Leber, steigert die periphere Glukoseverwertung bei insulinresistenten Patienten und wirkt damit der Insulinresistenz entgegen.*

Darüber hinaus wurden in den meisten klinischen Studien im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Gesamt-Plasmatriglyzeride und ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel beobachtet.

Aufgrund von Hinweisen aus epidemiologischen und klinischen Studien, welche ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blasenkarzinomen unter Therapie mit Pioglitazon aufzeigten, leitete die EMA im März 2011 eine umfassende Sicherheitsprüfung pioglitazonhaltiger Arzneimittel ein.

Die vorliegenden Daten konnten zwar ein geringfügig erhöhtes Risiko für das Auftreten dieser seltenen Erkrankung unter Therapie mit Pioglitazon zeigen,

das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde jedoch von den Experten der EMA weiterhin als positiv bewertet.

Die Inzidenz des Blasenkarzinoms pro 100.000 Patientenjahre bei Typ-2-Diabetes beträgt laut einer rezenten Publikation [1] ohne Therapie mit Pioglitazon 68,8 und unter einer Therapie mit Pioglitazon 81,5.

Dem gegenüber steht der vielfach belegte Nutzen einer Therapie mit Pioglitazon. So konnte in der PROACTIVE-Studie, einer randomisierten prospektiven Outcome-Studie gezeigt werden, dass bei der Behandlung von nur 144 Patienten bereits ein kardiovaskuläres Ereignis verhindert werden kann („number needed to treat“ [NNT] = 144) und somit viele Typ-2-Diabetiker von einer Therapie mit einem pioglitazonhaltigen Arzneimittel profitieren [2].

Um bei der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Pioglitazon den neuen Sicherheitsbedenken gerecht zu werden, wurde die Fachinformation um die folgenden Kontraindikationen erweitert:

- Bestehender Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der Vergangenheit
- Ungeklärte makroskopische Hämaturie

Pioglitazon ist und bleibt eine essenzielle und unverzichtbare Therapieoption bei Typ-2-Diabetes:

- Die Wirkungsweise als Insulinsensitizer führt zu einer langfristigen Blutzuckersenkung bei einer Hypoglykämierate auf Placeboniveau.
- Der kardiovaskuläre Nutzen von Pioglitazon ist durch eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Langzeitstudie belegt.
- Das geringe Risiko für Blasentumoren sollte immer dem großen Nutzen gegenüber gestellt werden.
- Globale Anwendung seit 1999 mit > 20 Millionen Patientenjahren.

### Literatur:

1. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916–22.
2. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89.

### Weitere Informationen:



Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Dr. Herwig Zach

A-1070 Wien, Seidengasse 33–35

E-Mail: herwig.zach@takeda.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

**Blopress Plus 8 mg/12,5 mg-Tabletten, Blopress Plus 16 mg/12,5 mg-Tabletten, Blopress Plus 32 mg/12,5 mg-Tabletten, Blopress Plus 32 mg/25 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Blopress Plus 8 mg/12,5 mg-Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 76,9 mg Lactose-Monohydrat. Eine Blopress Plus 16 mg/12,5 mg-Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 68,8 mg Lactose-Monohydrat. Eine Tablette Blopress Plus 32 mg/12,5 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 150,2 mg Lactose-Monohydrat. Eine Tablette Blopress Plus 32 mg/25 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 137,7 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Macrogol, Eisenoxid gelb (E172, bei 32 mg/12,5 mg-Tablette), Eisenoxid rot (E172, bei 16 mg/12,5 mg und 32 mg/25 mg-Tablette). **Anwendungsgebiete:** Blopress Plus ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamidabgeleitete Wirkstoffe. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidabgeleiteter Wirkstoff. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KO). Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie. Gicht. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code C09DA06. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 28 Stück. **Stand der Information:** September 2010. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



## SHIFT-Substudie zur Echokardiographie und Quality of Life: Vorteile von Ivabradin im Hinblick auf Lebensqualität und Remodelling durch neue Daten bestätigt

*Neue Daten aus der SHIFT-Studie zeigen, dass es bei Patienten, die mit dem selektiv herzfrequenzsenkenden Medikament Ivabradin\* behandelt werden, zusätzlich zur Reduktion von Mortalität und Krankenhausaufenthalt, zu einer Verbesserung im Hinblick auf Lebensqualität und kardiales Remodelling kommt [1, 2].*

Laut SHIFT-Studie, deren Ergebnisse 2010 erstmals veröffentlicht wurden, wurde mit Ivabradin im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verminderung der primären Endpunkte kardiovaskulärer Tod/Krankenhausaufenthalt infolge von Herzinsuffizienz um 18 % zusätzlich zur leitliniengerechten Therapie (Betablocker, ACE/ARB, Diuretika, Aldosteron-Antagonisten etc.) festgestellt.

Neue Daten aus 2 präspezifizierten Subgruppenanalysen mit Schwerpunkt auf Lebensqualität und kardiales Remodelling wurden am diesjährigen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) vorgestellt und zeitgleich im *European Heart Journal* publiziert.

### Mehr Lebensqualität

Bei der Präsentation der Substudie zur Lebensqualität an 944 Patienten berichtete **Prof. Dr Inger Ekman** (Sahlgrenska Akademie, Göteborg, Schweden), dass Ivabradin-Patienten nach 12 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität aufwiesen (ermittelt nach dem Kansas-City-Fragebogen zur Kardiomyopathie) als die Placebogruppe. Die Verbesserungen hinsichtlich Lebensqualität korrelierten mit dem Ausmaß der durch das Präparat erzielten Herzfrequenzsenkung (Tab. 1).

Beim Kansas-City-Fragebogen zur Kardiomyopathie handelt es sich um ein neues Maß für die Lebensqualität, welche die physische Einschränkung quantifiziert, welcher empfindlicher ist als

**Tabelle 1:** SHIFT: Veränderung der Werte hinsichtlich Lebensqualität auf dem Kansas-City-Fragebogen zur Kardiomyopathie (KCCQ).

| KCCQ-Wert nach 12 Monaten | Ivabradin | Placebo | Differenz | p       |
|---------------------------|-----------|---------|-----------|---------|
| Veränderung               | +6,7      | +4,3    | 2,4       | < 0,001 |

andere Skalen betreffend die Lebensqualität, welche sich als Mittel zur Überlebensprognose erwiesen hat.

### Wirkung auf das Remodelling

Die Remodelling-Daten stammten aus der Echokardiographie-Substudie zur SHIFT-Studie, die an 611 Patienten durchgeführt wurde, was sie zu einer der größten Echo-Substudien zum „reverse remodelling“ bei Herzinsuffizienz macht.

Bei der Präsentation der Ergebnisse erklärte **Prof. Jean-Claude Tardif** (Montreal Heart Institute, Kanada), dass das kardiale Remodelling für die Progression der Herzinsuffizienz entscheidend sei und in dieser Studie durch Messung des linksventrikulären endsystolischen Volumenindex (LVESVI) ermittelt wurde.

Dieser ergab im Verlauf der Studie eine „deutliche Verminderung“ in der Ivabradin-Gruppe, aber nur minimale Veränderungen in der Placebogruppe, was zu einem signifikanten Unterschied von 5,8 ml/m<sup>2</sup> führte (Tab. 2).

Zusätzlich wurde festgestellt, dass der LVESVI mit Mortalität/Krankenhausaufenthalt infolge Herzinsuffizienz korreliert, da Patienten mit überdurchschnittlich hohen LVESVI-Werten (> 59 ml/m<sup>2</sup>) im Vergleich zu jenen mit unterdurchschnittlichen Werten ein um 60 % erhöhtes Risiko für diese schwerwiegenden Verläufe aufweisen.

Auch die linksventrikuläre Auswurf-fraktion war bei der Ivabradin-Gruppe im Vergleich zum Placebo um 3 % erhöht – ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Die Auswurf-fraktion verbesserte sich bei 36 % der Ivabradin-Patienten (gegenüber 23 % beim Placebo) um mindestens 5 %.

Wie bei den Ergebnissen bezüglich Lebensqualität traten die Vorteile beim Remodelling parallel zur Veränderung der Herzfrequenz in Ruhe auf.

In der Diskussion der Ergebnisse wies **Prof. Burkert Pieske** (Medizinische Universität Graz, Österreich) darauf hin, dass eine Senkung der Herzfrequenz bekanntlich eine positive Wirkung auf das Remodelling habe, wie Studien mit Betablockern gezeigt hätten.

Er beschrieb die gegenwärtige Studie als eine der größten, gut durchgeführten Herzinsuffizienz-Studien im Hinblick auf einen Remodelling-Effekt mit einer eindrucksvollen Dokumentation einer klinisch relevanten Wirkung von Ivabradin auf die Reduktion der linksventrikulären Größe und Verbesserung der Funktion. Darüber hinaus waren die Patienten gut mit antineurohumoraler Therapie vorbehandelt (92 % Betablocker, 96 % ACE/ARB, 72 % Aldosteron-Antagonisten). Zusätzlich unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung der Umkehr des Remodellings als Marker für eine Prognoseverbesserung.

Seine Schlussfolgerung: „Diese Ergebnisse enthalten überzeugende mechanistische Daten, die dafür sprechen, Ivabradin im Rahmen einer optimierten Herzinsuffizienz-Therapie bei Patienten, die eine erhöhte Herzfrequenz  $\geq 70$  Schläge/Minute in Ruhe sowie einen Sinusrhythmus aufweisen, einzusetzen.“

### Literatur:

1. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2395–404.
2. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: Results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011 [Epub ahead of print].

### Weitere Informationen:

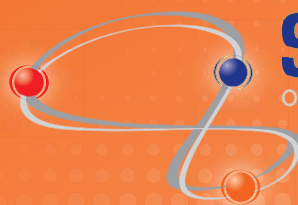
Servier Austria GmbH  
Mag. Richard Wild  
A-1070 Wien, Mariahilfer Straße 20/5  
E-Mail: richard.wild@at.netgrs.com



**Tabelle 2:** SHIFT-Echo-Substudie: Veränderung im linksventrikulären endsystolischen Volumenindex.

| Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex | Ivabradin | Placebo | Differenz | p      |
|-------------------------------------------------|-----------|---------|-----------|--------|
| Veränderung                                     | -7        | -0,9    | -5,8      | 0,0002 |

\* Procoralan, Servier: Fachinformation (Stand 10/2010), siehe Indikation und 4.3: „Patienten mit Herzinsuffizienz NYHAKlasse III–IV kontraindiziert“



**SEVÍKARHCT®**  
Olmesartanmedoxomil / Amlodipinbesilat / Hydrochlorothiazid

Bei essentieller Hypertonie:

**3 starke Kräfte – zielgerichtet kombiniert**

- Starke und schnelle Blutdrucksenkung<sup>1</sup>
- 3 bewährte Wirkstoffe in 1 Tablette
- 9 von 10 Patienten auf Zielwert<sup>2</sup>

**NEU**

seit 1. September  
in der Grünen Box.\*



**SEVÍKARHCT®**  
Olmesartanmedoxomil / Amlodipinbesilat / Hydrochlorothiazid

\*IND kassenfrei (wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden)

1: Oparil S. et al: Triple Therapy With Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients With Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-Week, Parallel-Group Study. Clinical Therapeutics 2010 Jul;32(7):1252-69

2: Weir MR et al: A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. J Clin Hypertens. 2011 Jun;13(6):404-12.