

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Arterielle Hypertonie und kardiovaskuläres Risiko bei Kindern und Jugendlichen: Rationelle Diagnostik

M. Bald

Die Rolle der Herzfrequenz beim Hochdruckpatienten: Risikofaktor oder Risikomarker?

A. Reshetnik, C. Tschöpe

Innovative Therapieoptionen bei therapieresistenter arterieller Hypertonie

S. Linnenweber-Held, H. Haller, J. Menne

RUBRIKEN

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Aktuelles: Stellungnahme des Vorstands der ÖGH zur Doppelblockade des RAS

B. Watschinger

DFP-Newsletter: Management von Phäochromozytom-Paragangliomen

M. Castellano, J. W. Lenders, P. F. Plouin, E. Agabiti Rosei

Das interessante Blutdruckprofil: Ideale Blutdruckeinstellung bei einem 81-Jährigen?

J. Slany

Kongressnachlese: Männerspezifische Aspekte der Hypertonie

T. Stefenelli

Für Sie gelesen

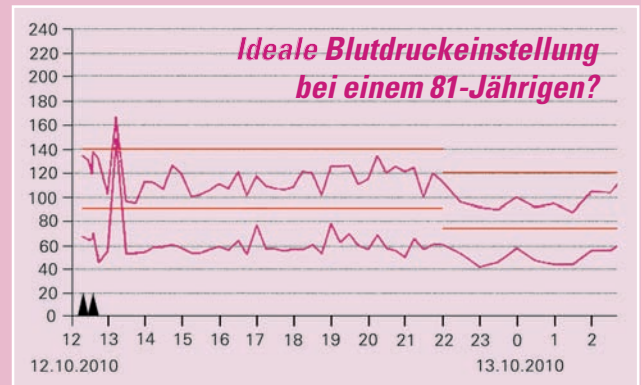
Pharma-News

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

www.hochdruckliga.at

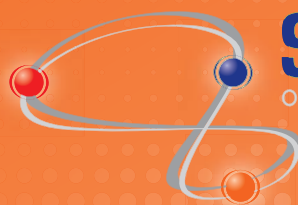


Member of the



www.kup.at/hypertonie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus



SEVÍKARHCT®
Olmesartanmedoxomil / Amlodipinbesilat / Hydrochlorothiazid

Bei essentieller Hypertonie:

3 starke Kräfte – zielgerichtet kombiniert

- Starke und schnelle Blutdrucksenkung¹
- 3 bewährte Wirkstoffe in 1 Tablette
- 9 von 10 Patienten auf Zielwert²

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.

Inhalt

Editorial	
J. Slany	5
Arterielle Hypertonie und kardiovaskuläres Risiko bei Kindern und Jugendlichen: Rationelle Diagnostik	
M. Bald	7
Die Rolle der Herzfrequenz beim Hochdruckpatienten: Risikofaktor oder Risikomarker?	
A. Reshetnik, C. Tschöpe	14
Innovative Therapieoptionen bei therapieresistenter arterieller Hypertonie	
S. Linnenweber-Held, H. Haller, J. Menne	20
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)	26
Aktuelles	
Stellungnahme des Vorstands der ÖGH zur Doppelblockade des RAS	
B. Watschinger	28
European Society of Hypertension Scientific Newsletter	
Management von Phäochromozytom-Paragangliomen	
M. Castellano, J. W. Lenders, P. F. Plouin, E. Agabiti Rosei	30
Das interessante Blutdruckprofil	
Ideale Blutdruckeinstellung bei einem 81-Jährigen?	
J. Slany	35
Kongressnachlese	
Männerspezifische Aspekte der Hypertonie	
T. Stefenelli	37
Für Sie gelesen	39
Pharma-News	41
Instructions for Authors	25
Impressum	28



Titelbild: 24-Stunden-Mittel 112/59 mmHg, Tagesmittel 115/60 mmHg, Nachtmittel 103/54 mmHg (Ausschnitt). Aus: J. Slany: Das interessante Blutdruckprofil: Ideale Blutdruckeinstellung bei einem 81-Jährigen?, S. 35, Abb. 1.

Unteres Bild: Scipione Riva-Rocci (1863–1937). Titelbildnachweis: <http://www.pictokon.net>

Smartphone: Immer informiert über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten
Inhalte über den direkten Link:

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

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff
auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und
alle Abbildungen. Es muss keine App oder ein
zusätzliches Programm heruntergeladen werden!



Concor®
Bisoprolol

Concor® COR
Bisoprolol

Concor® plus
Bisoprolol-HCTZ

Hypertonie
KHK (Angina pectoris)
Chronische Herzinsuffizienz

Die Perspektive fürs Herz

Concor® - Kardioprotektion durch
effektive Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung*

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

ich bin stolz, Ihnen in dieser Ausgabe des *Journals für Hypertonie* drei Artikel von ausgewiesenen Experten aus Deutschland präsentieren zu können, die zu verschiedenen aktuellen Themen der Hypertensiologie Stellung nehmen. Damit setzen wir den Reigen von Artikeln führender Hochdruckspezialisten aus Europa fort. Ich freue mich sehr über diese Beiträge, sehe ich sie doch als Ausdruck der Wertschätzung, den unser Journal bei unseren Nachbarn genießt. Kollege **Bald** gibt einen Abriss über die zeitgemäße Diagnostik der Hypertonie im Kindes- und Jugendalter, ein Thema, das in den vergangenen Jahren vermehrt Beachtung findet, nicht zuletzt wegen der zunehmenden Inzidenz und der Schwierigkeit der Diagnose. Ein weiterer Artikel geht auf vielversprechende, innovative interventionelle Techniken ein, deren Einsatz allerdings noch ihren Platz im Armamentarium der Hochdruckbehandlung sucht. **Tschöpe** und Mitarbeiter aus Berlin unterziehen die Rolle der medikamentösen Herzfrequenzsenkung in der Behandlung der Hypertonie einer kritischen Analyse. Abgerundet wird das Heft mit Überlegungen von **Stefenelli** zu männerspezifischen Aspekten der Hypertonie, einem einigermaßen vernachlässigten Thema, und dem wissenschaftlichen Brief der ESH zur Diagnose und Therapie des Phäochromozytoms. Sie haben wieder Gelegenheit, durch Ihre Antworten zu Fragen des Phäochromozytoms DFP-Punkte zu erwerben.

Erinnert werden soll in diesem Jahr an den 75. Todestag des italienischen Arztes und Erstbeschreibers der nach ihm benannten Art der Blutdruckmessung, Scipione Riva-Rocci. Er wurde am 7. August 1863 in Almese geboren und starb am 15. März 1937 in Rapallo. Riva-Roccis bedeutendste Leistung ist die Erstbeschreibung einer pneumatischen Armmanschette für ein Quecksilber-Blutdruckmessgerät, das die Weichteile und Arterien des Oberarmes gleichmäßig komprimiert und damit erstmals eine einfache indirekte Messung des systolischen Blutdrucks erlaubte. RR ist die noch immer gängige Abkürzung für den Blutdruck in Krankengeschichten und Arztbriefen, auch wenn schon längst nicht mehr sein Originalverfahren verwendet wird. Das 1896 auf der italienischen Jahrestagung für Innere Medizin vorgestellte, indirekte, unblutige und einfach anzuwendende Verfahren zur Blutdruckbestimmung entwickelte sich rasch zur Standardtechnik der ärztlichen Diagnostik und erleichterte die Behandlung der Hypertonie. Riva-Rocci publizierte seine Arbeit noch im gleichen Jahr in der *Gazetta Medicina di Torino*: „Un nuovo Sfigmomanometro“. Wie es mit Riva-Rocci und seiner Methode weiter ging, werde ich in den kommenden Ausgaben skizzieren.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

J. Slany



Prof. Dr. Jörg Slany

Editorial Board 2012:

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 Hitzemberger, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gert Johann Mayer, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans Joachim Nesser, Linz
Dr. Paul Pavsek, 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



*dual & stoffwechselneutral
ins Blutdruckziel* 

Cenipres®
1 Tablette täglich  gegen Hypertonie



Arterielle Hypertonie und kardiovaskuläres Risiko bei Kindern und Jugendlichen: Rationelle Diagnostik

M. Bald

Kurzfassung: Die Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen sollte nach einer standardisierten Messmethode unter Ruhebedingungen erfolgen; empfohlen wird weiterhin die auskultatorische Blutdruckmessung. Die gemessenen Blutdruckwerte müssen auf geeignete Vergleichskurven (Perzentilen) bezogen werden. Werte oberhalb der 90. Perzentile für Geschlecht, Alter und Größe gelten als hochnormal, Werte oberhalb der 95. Perzentile als hyperten. Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie darf aber erst gestellt werden, wenn 3× hintereinander erhöhte Blutdruckwerte gemessen werden.

Ursachen einer arteriellen Hypertonie sind im Säuglingsalter v. a. Veränderungen an den herz-nahen oder Nierengefäßen. Bei älteren Kindern stehen Nierenparenchymerkrankungen im Vordergrund, ab dem frühen Jugendalter kam es aber in den vergangenen Jahren zu einer deutlichen Zunahme der primären Hypertonie. Entsprechend besteht die primäre Diagnostik neben einer ausführlichen Anamnese sowie körperlichen Untersuchung in einer Labordiagnostik sowie Ultraschall von Nieren und Herz. Bei Verdacht auf eine Nierenarterienstenose ist die digitale Subtraktionsangiographie immer noch der Goldstandard.

Bei allen Kindern mit bewiesener Hypertonie sollte nach Schäden an den Endorganen gesucht werden; dazu ist eine Echokardiographie sowie Fundoskopie erforderlich. Die Messung der Intima-media-Dicke der A. carotis ist bisher nur in klinischen Studien evaluiert.

Zur Bestimmung des gesamten kardiovaskulären Risikos sollte vor allem bei adipösen Kindern und Jugendlichen eine Untersuchung des Glukose- und Lipidstoffwechsels erfolgen.

Schlüsselwörter: arterielle Hypertonie, Diagnostik, Jugendliche, Kinder

Abstract: Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents: Efficient Diagnostic Investigation. In children and adolescents, blood pressure should be measured by means of standardized methods after a resting period; auscultatory blood pressure measurement is recommended. Measured blood pressure values should be compared to standard percentiles. Values above the 90th percentile adjusted for gender, age, and height are regarded as high-normal, values above the 95th percentile as hypertensive. The

diagnosis of arterial hypertension should only be established if blood pressure values are elevated on 3 consecutive measurements.

Causes for arterial hypertension in infants are mainly stenoses of the aorta or renal vessels. Renal diseases are predominant in older children, but recently the prevalence of primary hypertension in adolescents has been increasing.

For these reasons, primary diagnostic studies should include a thorough personal history, clinical examination, laboratory tests, renal ultrasound, and echocardiography. Digital subtraction angiography is still the gold standard for the detection of renal artery stenosis. The search for target organ damage is mandatory in all children with arterial hypertension (echocardiography, fundoscopy). Intima media thickness of the carotid artery as a surrogate parameter is evaluated only in clinical studies. Cardiovascular risk factors in obese children and adolescents should be assessed in metabolic studies (glucose parameters, lipid profile). **J Hyperton 2012; 16 (1): 7–12.**

Key words: adolescents, arterial hypertension, children, diagnostic examination

■ Einleitung

Eine arterielle Hypertonie findet sich bei etwa 3 % aller Kinder und Jugendlichen [1], dabei oft eine sekundäre Hypertonieform. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit erhöhtem Blutdruck nicht nur ein hohes Risiko haben, im Erwachsenenalter eine arterielle Hypertonie zu behalten, sondern häufiger schon in dieser Altersgruppe Veränderungen an Endorganen zu beobachten sind [2, 3]. Gleichzeitig sollten bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie auch weitere Komorbiditäten erfasst werden, um das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil zu bestimmen. Die weiterführende Diagnostik bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen verfolgt danach neben der Abklärung der Ursache der Hypertonie die Suche nach Endorganschäden und zusätzlichen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen.

■ Messung des Blutdrucks

Die Messung des Blutdrucks bei Kindern kann prinzipiell auskultatorisch oder oszillometrisch erfolgen. Die meisten epidemiologischen Daten, aus denen die Normwerte für den

Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen berechnet wurden, sind mittels auskultatorischen Blutdruckmessungen ermittelt worden und die Methode hat sich seit vielen Jahren bewährt. Daher wird die auskultatorische Blutdruckmessung in den bisherigen offiziellen Empfehlungen präferiert [4–6]. Tabelle 1 zeigt die Prinzipien der auskultatorischen Blutdruckmessung bei Kindern.

Seit ca. 25 Jahren werden in der Klinik vermehrt oszillometrisch messende vollautomatische Blutdruckmonitore eingesetzt. Vorteile sind die geringere Störanfälligkeit für Bewegung und Umgebungsgeräusche, vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern. Studien zeigen bei der oszillometrischen Blutdruckmessung im Vergleich zur auskultatorischen Blutdruckmessung aber unterschiedliche Messwerte [7, 8]. Oszil-

Tabelle 1: Standard der auskultatorischen Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen

- Messung am rechten Arm in sitzender Position unter Ruhebedingungen
- Breiteste Manschette, die bequem am Oberarm angelegt werden kann; der Gummibalg sollte mindestens $\frac{2}{3}$ der Oberarmlänge umfassen.
- Ablassgeschwindigkeit: 2–3 mmHg/Sek.
- Systolischer Blutdruck beim ersten zu hörenden Geräusch (1. Korotkoff-Ton)
- Diastolischer Blutdruck beim vollständigen Verschwinden des Geräusches (5. Korotkoff-Ton)
- Ablesegenauigkeit: 2 mmHg

Eingelangt am 6. Juni 2011; angenommen nach Revision am 22. Juli 2011

Aus der Allgemeinen Pädiatrie, Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Stoffwechselerkrankungen, Olghospital, Klinikum Stuttgart, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Martin Bald, Pädiatrie 2 – Allgemeine Pädiatrie, Infektiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Stoffwechselerkrankungen, Olghospital, Klinikum Stuttgart, D-70716 Stuttgart, Bismarckstraße 8; E-Mail: m.bald@klinikum-stuttgart.de

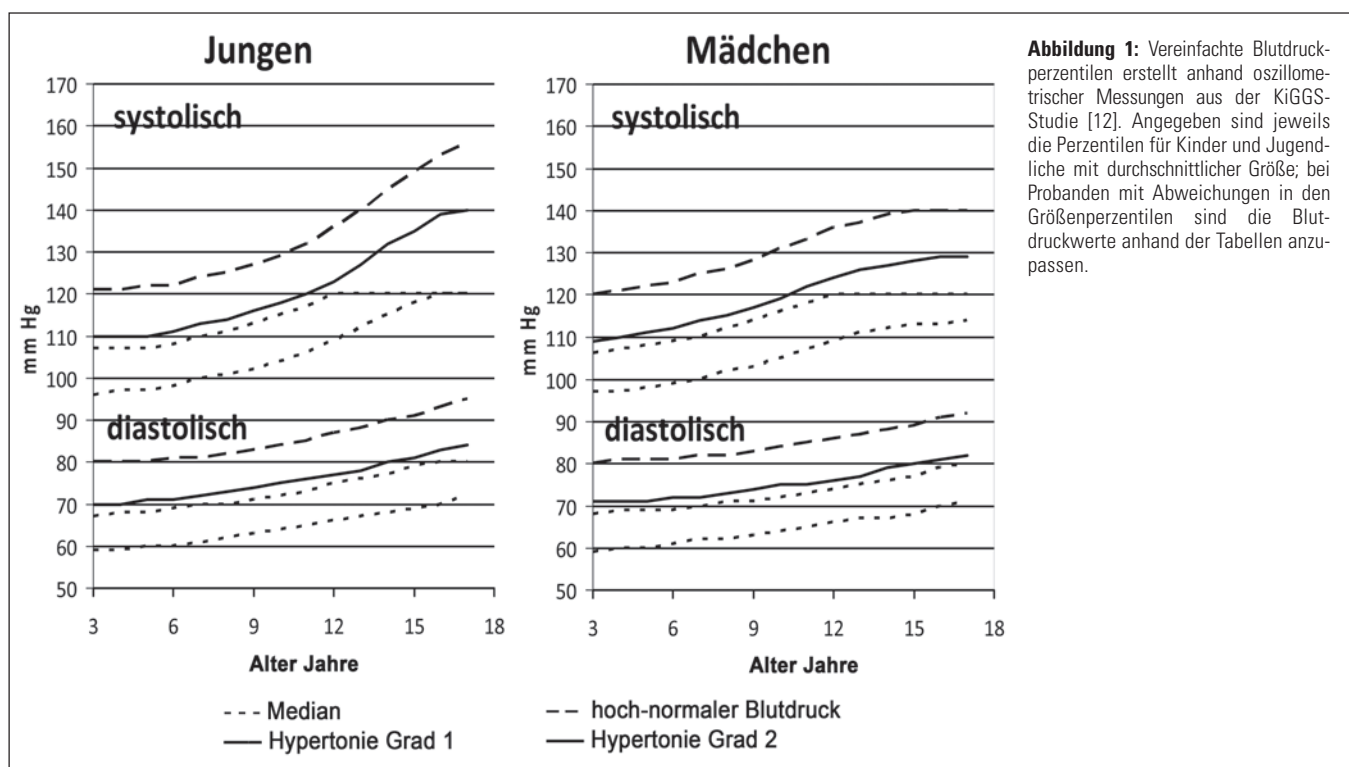


Abbildung 1: Vereinfachte Blutdruckperzentilen erstellt anhand oszillometrischer Messungen aus der KiGGS-Studie [12]. Angegeben sind jeweils die Perzentilen für Kinder und Jugendliche mit durchschnittlicher Größe; bei Probanden mit Abweichungen in den Größenperzentilen sind die Blutdruckwerte anhand der Tabellen anzupassen.

lometrische Blutdruckwerte sollten daher auch auf entsprechend gemessene Blutdruckperzentilen bezogen werden. Außerdem wird empfohlen, erhöhte Blutdruckwerte bei der oszillometrischen Blutdruckmessung durch eine auskultatorische Messung zu bestätigen [5].

Unbedingt notwendig ist eine Blutdruckmessung bei Kindern oder Jugendlichen mit Symptomen, die auf einen erhöhten Blutdruck hinweisen können; dazu zählen insbesondere Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder Sehstörungen. Weiterhin sind regelmäßige Blutdruckmessungen bei Kindern und Jugendlichen mit Nieren- und Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, Ullrich-Turner-Syndrom oder Adipositas sowie immer bei Krankenhausaufenthalten und ausführlichen ärztlichen Untersuchungen erforderlich [9]. Ein allgemeines Blutdruckscreening wird in der Literatur dagegen kontrovers diskutiert.

Definition der Hypertonie

Die Höhe des Blutdrucks ändert sich im Laufe der Kindheit und hängt von den Faktoren Geschlecht, Alter und Größe ab. Messwerte müssen daher anhand von spezifischen Perzentilenkurven beurteilt werden, die aus Querschnittuntersuchungen stammen. Die am häufigsten verwendeten Daten stammen aus den USA und geben Blutdruckwerte der 50., 90., 95. und 99. Perzentile in jeder Altersgruppe bezogen auf die Längenperzentile an [5]. Die von der Deutschen Hochdruckliga bisher publizierten Perzentilenkurven [4] werden auch in der Arbeit von Arbeiter dargestellt [9]; sie beruhen auf älteren Daten aus Europa [10], die als veraltet gelten. Ganz neu liegen jetzt Blutdruckperzentilen für deutsche Kinder aus der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) vor, die unter standardisierten Bedingungen mittels oszillometrischer Blutdruckmessung gewonnen wurden und ebenfalls Blutdruckwerte bezogen auf Alter und Größe angeben [11, 12] (Abb. 1).

Tabelle 2: Definition und Klassifizierung der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen. Nach [5, 6].

Klassifizierung	Systolische oder diastolische Blutdruckperzentile
Normaler Blutdruck	< 90. Perzentile
Hochnormaler Blutdruck	> 90. Perzentile, aber immer bei Blutdruckwerten > 120/80 mmHg
Hypertonie Grad 1	> 95. Perzentile
Hypertonie Grad 2	> 99. Perzentile + 5 mmHg

Einmalig erhöhte Blutdruckwerte müssen kontrolliert werden, bevor die Diagnose einer Hypertonie gestellt werden darf. Gerade bei oszillometrischen Messgeräten ist der erste Messwert oft artifiziell erhöht. Untersuchungen konnten zeigen, dass schon bei einer Wiederholungsmessung die Häufigkeit der Hypertonie von initial 4,6 % auf 1,1 % abfiel.

Eine arterielle Hypertonie wird daher erst diagnostiziert, wenn der Blutdruck 3× hintereinander an mindestens 2 verschiedenen Tagen erhöht ist. In Anlehnung an die Empfehlungen bei Erwachsenen erfolgt eine Definition und Klassifizierung der Hypertonie in verschiedenen Stadien (Tab. 2). Einen Algorithmus zum weiteren Vorgehen zeigt Abbildung 2.

Wie bei Erwachsenen findet sich auch bei Kindern und Jugendlichen häufig eine Praxishypertonie; die Angaben schwanken je nach Studie zwischen 30 und 40 % [13]. Es wird daher empfohlen, bei jedem Patienten mit arterieller Hypertonie bei der Gelegenheitsblutdruckmessung vor Beginn einer antihypertensiven Therapie eine 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung zur Bestätigung der Diagnose durchzuführen. Zur Bewertung der Langzeitblutdruckmessung liegen entsprechende Blutdruckperzentilen vor [14, 15]. Da in Risikogruppen auch bei normalem Gelegenheitsblutdruck er-

Siehe Printversion

Abbildung 2: Algorithmus zur Beurteilung des Blutdrucks bei Kindern und Jugendlichen. Mod. nach [6].

höhte Blutdruckwerte in der Langzeitblutdruckmessung auftreten können, v. a. nachts („maskierte Hypertonie“), wird zusätzlich eine regelmäßige Langzeitblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1, chronischer Nierenerkrankung oder nach Organtransplantation empfohlen [6].

■ Ursachen der arteriellen Hypertonie

Bei Klein- und Grundschulkindern mit arterieller Hypertonie findet sich fast immer eine organisch fassbare Ursache („sekundäre Hypertonie“), während Jugendliche mindestens zur Hälfte eine primäre Hypertonie aufweisen (Abb. 3). Insgesamt sind sekundäre Hypertonieformen im Kindes- und Jugendalter aber sehr viel häufiger als bei Erwachsenen, sodass eine entsprechend ausführlichere Abklärung erfolgen muss. Je jünger das Kind und je höher der Blutdruck, desto genauer muss nach einer organischen Ursache gesucht werden. Bei der Abklärung einer Hypertonie sollte sich das Vorgehen demnach nach dem Alter des Patienten und der Höhe des Blutdrucks richten.

Neugeborene und Säuglinge

Bei Säuglingen und Kleinkindern stehen Verengungen der herznahen Gefäße (Aortenisthmusstenose) sowie der Nierenarterien im Vordergrund. Die ersten diagnostischen Schritte sind demnach Echokardiographie und Ultraschalluntersuchung des Abdomens inklusive Dopplersonographie, bei unklaren Befunden gefolgt von einer Kernspintangiographie.

Als praktisch einzige Nierenparenchymerkrankung führt die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung schon im Neugeborenen- und Säuglingsalter zu einer schweren arteriellen Hypertonie. Auch diese Erkrankung wird durch die Sonographie diagnostiziert.

Kleinkinder und Schulkinder

Bei älteren Kindern sind dagegen in bis zu 70 % der Patienten Nierenerkrankungen die Ursache einer arteriellen Hypertonie. Diese findet sich im Akutstadium von Glomerulone-

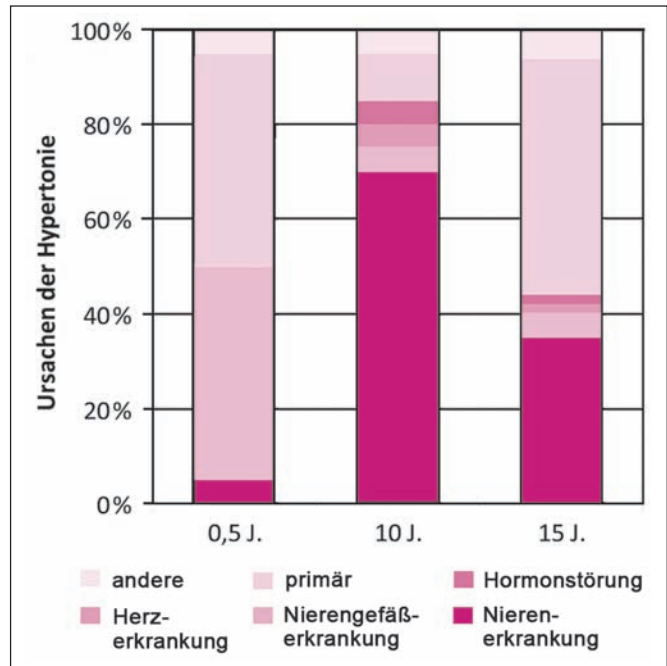


Abbildung 3: Ursachen für eine arterielle Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit vom Alter. Nachdruck mit Genehmigung der Dt. Hochdruckliga aus [16].

phritiden oder eines hämolytisch-urämisches Syndroms und bei chronisch verlaufenden Nierenerkrankungen (v. a. IgA-Nephropathie, fokal-segmentale Glomerulosklerose, Reflux-nephropathie und Vaskulitiden). Bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion, unter Nierenersatztherapie oder nach Transplantation findet sich bei > 70 % der Patienten ein behandlungsbedürftiger Bluthochdruck. Eine Nierenerkrankung kann durch Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Serum-Kreatinin, Harnstoff, einer Blutgasanalyse, einem Urinstatus sowie einer Ultraschalluntersuchung der Nieren weitgehend ausgeschlossen werden. Bei auffälligen Befunden sollten die Patienten einem Kindernephrologen vorgestellt werden.

Die wichtigste kardiovaskuläre Erkrankung, die zu einer arteriellen Hypertonie führt, ist die Aortenisthmusstenose. Pathognomonisch ist der Blutdruck an den oberen Extremitäten erhöht und an den unteren erniedrigt. Auch bei frühzeitiger interventioneller oder operativer Korrektur findet sich im Langzeitverlauf oft eine persistierende Hypertonie [17].

Bei Schulkindern finden sich Nierengefäßerkrankungen nur bei < 5 % der Patienten. Hier stehen v. a. Nierenarterienstenosen aufgrund einer fibromuskulären Dysplasie im Vordergrund; gehäuft treten sie bei der Neurofibromatose Typ 1 auf. Andere Ursachen einer Nierenarterienstenose sind Thrombosen oder eine Arteriitis, sehr selten auch ein Trauma. Arteriosklerotische Stenosen wie bei Erwachsenen kommen im Kindesalter nicht vor [18].

Die häufigste endokrine Ursache einer arteriellen Hypertonie bei Kindern ist die Wasser- und Salzretention im Rahmen einer Kortisontherapie. Ein endogener Hyperkortisolismus ist im Kindesalter ebenso selten wie ein primärer Hyperaldosteronismus. Von den katecholaminproduzierenden Tumoren findet sich bei Neuroblastomen meist keine

Hypertonie; ein Phäochromozytom ist im Kindesalter eine Rarität. Eine schwere Hypertonie verbunden mit einem erniedrigten Plasma-Renin und/oder einem erniedrigten Serum-Kalium kann auf eine monogenetische Hypertonie hinweisen [19].

Bedeutung der primären Hypertonie

In den vergangenen Jahrzehnten kam es vor allem in den USA zu einer deutlichen Zunahme der arteriellen Hypertonie im Jugendalter, wobei mehr als die Hälfte aller Kinder und Jugendlichen, die wegen Hypertonie bei einem Spezialisten vorgestellt werden, jetzt eine primäre Hypertonie haben. Von diesen Kindern haben nicht nur die meisten eine positive Familienanamnese für Hypertonie, die Mehrzahl ist auch adipös [20]. Durch die Zunahme der Adipositas kommt es allerdings nicht nur zu erhöhten Blutdruckwerten, sondern auch zu Fettstoffwechselstörungen und eingeschränkter Glukosetoleranz („metabolisches Syndrom“) [21]. Daraus ergibt sich, dass heute bei Kindern und Jugendlichen bei der Abklärung einer arteriellen Hypertonie besonderes Augenmerk auf Begleiterkrankungen gerichtet werden muss.

■ Rationelle Diagnostik bei Kindern mit Hypertonie

Bei allen Kindern und Jugendlichen mit bestätigter arterieller Hypertonie empfiehlt sich zum Ausschluss einer sekundären Hypertonie ein standardisiertes Vorgehen. Dies beruht neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung auf wenigen Laborparametern sowie einer Ultraschalluntersuchung der Nieren und einer Echokardiographie (Tab. 3).

Tabelle 3: Standardisiertes Vorgehen zum Ausschluss einer sekundären Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Anamnestische Daten	– Vorangegangene Nierenerkrankungen – Medikamente (z. B. Kortison, Antikonzeptiva) – Familiäre Nierenerkrankungen oder Hypertonie (Stammbaum!)
Körperliche Untersuchung	– Femoralispulse, Blutdruck untere Extremitäten – Hinweis für syndromale Erkrankungen: ◦ Turner-Syndrom ◦ Neurofibromatose (Café-au-lait-Flecken?) ◦ Williams-Beuron-Syndrom
Laboruntersuchungen	– Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Blutgasanalyse – TSH, fT4, bei zusätzlichen Symptomen Renin, Aldosteron, Metanephrine im Plasma – Urinstatus
Apparative Untersuchungen	– 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung – Sonographie der Nieren inklusive Doppler-Untersuchung – Echokardiographie

Bei unauffälligen Untersuchungsergebnissen können die wichtigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie ausgeschlossen werden.

Bei auffälligen Befunden ist eine weiterführende Diagnostik anzuschließen. Spätestens jetzt empfiehlt sich je nach Befund die Vorstellung des Patienten bei einem pädiatrischen Nephrologen, Kardiologen oder in speziellen Fällen Endokrinologen.

Während die meisten anderen sekundären Hypertonieformen durch das Basis-Untersuchungsprogramm sicher erfasst werden, stellt der Ausschluss einer Nierenarterienstenose weiterhin oft ein diagnostisches Problem dar. Die Doppler-Sonographie der Nierenarterien ist die primäre Untersuchung; technische Probleme, z. B. bei Adipositas, limitieren allerdings öfters die Aussagekraft und v. a. Stenosen in Polararterien sind der Untersuchung nicht immer zugänglich. Bei unklaren Befunden ist dann eine Angiographie mittels Kernspintomographie erforderlich; diese erfordert bei Kleinkindern allerdings eine Narkose. Ihr sollte im Kindesalter wegen der fehlenden Strahlenbelastung der Vorrang vor einer Spiral-Computertomographie gegeben werden. Goldstandard der Diagnostik der Nierenarterienstenose ist weiterhin die digitale Subtraktionsangiographie, bei der Nierenarterienstenosen sicher diagnostiziert und oft in der gleichen Untersuchung interventionell behandelt werden können. Diese sollte allerdings bei Kindern nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

■ Ausschluss von Endorganschäden

Eine länger bestehende arterielle Hypertonie kann auch schon bei Kindern und Jugendlichen zu Schäden an Endorganen führen, insbesondere am Herzen. Dies betrifft nicht nur Patienten mit sekundären Hypertonieformen, vielmehr findet sich auch bei Kindern und Jugendlichen mit einer primären Hypertonie in > 40 % eine linksventrikuläre Hypertrophie [22]. Daher ist eine Echokardiographie neben dem Ausschluss einer Aortenisthmusstenose auch zur Abschätzung der kardialen Belastung erforderlich.

Die Beurteilung der retinalen Gefäße am Augenhintergrund ist seit Langem als Untersuchung zur Abschätzung der mikroangiopathischen Gefäßveränderungen durch die Hypertonie etabliert [23]. Allerdings zeigen neuere Untersuchungen eine eingeschränkte prognostische Bedeutung des Fundus hypertonicus Grad 1 und 2, während bei Grad 3 und 4 eine schwere Mikroangiopathie besteht [24]. Andererseits kann eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung häufig bei der Abklärung von genetisch bedingten Erkrankungen helfen. Wir empfehlen daher weiterhin eine Fundoskopie zur weiteren Abklärung bei bestehender arterieller Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen. Das Vorliegen einer eindeutigen hypertensiven Retinopathie sollte dabei zu einer intensiven Blutdrucktherapie Anlass geben.

Neuere Untersuchungen zeigen auch schon bei Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie eine erhöhte Intima-media-Dicke der Arteria carotis als frühes Zeichen einer Makroangiopathie [25]. Es fehlen allerdings noch gute Studien zur prognostischen Bedeutung dieser Veränderungen bei Kindern.

Deshalb gehört die Ultraschalluntersuchung der A. carotis nach unserer Ansicht noch nicht zur primären Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen, hat aber sicherlich schon eine Bedeutung im Rahmen von Langzeitstudien.

Das Vorliegen einer Mikroalbuminurie gilt bei Erwachsenen als frühes Zeichen einer hypertensiven Nephropathie, aber auch als Ausdruck einer generellen Mikrovaskulopathie [24]. In einer kleinen Patientenzahl konnte kürzlich gezeigt werden, dass auch bei Kindern und Jugendlichen mit einer primären Hypertonie bei 22 % eine Mikroalbuminurie gefunden werden kann, nie jedoch bei Patienten mit Praxishypertonie [26]. Dies könnte auf eine frühe Nierenschädigung hinweisen. Die prognostische Bedeutung dieser Befunde im Kindesalter ist aber noch unklar.

■ Zusätzliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei Kindern und Jugendlichen vor allem mit primärer Hypertonie sollte in Analogie zu Erwachsenen eine Abschätzung des gesamten kardiovaskulären Risikos erfolgen; dabei sollte auf die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms geachtet werden. Das Vorliegen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren sollte bei der Entscheidung für eine antihypertensive Therapie beachtet werden.

Adipositas

In den Vereinigten Staaten findet sich eine zunehmende Prävalenz der arteriellen Hypertonie im Kindes- und Jugendalter. Dies beruht vor allem auf der Zunahme der Adipositas, hauptsächlich in definierten ethnischen Gruppen (afroamerikanisch, hispanisch) [1]. Aber auch bei kaukasischen Kindern findet sich ein Zusammenhang zwischen Adipositas und arterieller Hypertonie. Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Größe und Gewicht wird bei Kindern und Jugendlichen auf den Body-Mass-Index (BMI) zurückgegriffen [27]. Dabei werden die BMI-Perzentilen von Kromeyer-Hauschild et al. zugrunde gelegt [28]. Werte oberhalb der 90. Perzentile bezogen auf Alter und Geschlecht werden als Übergewicht, oberhalb der 97. Perzentile als Adipositas und oberhalb der 99,5. Perzentile als extreme Adipositas definiert. Bei Kindern mit Übergewicht oder Adipositas ist als primäre therapeutische Maßnahme eine Gewichtsreduktion anzustreben.

Andere Parameter zur Bestimmung der Adipositas wie zum Beispiel der Hüftumfang sind bei Kindern noch nicht ausreichend validiert.

Gestörte Glukosetoleranz

Bei übergewichtigen oder adipösen Kindern und Jugendlichen sollten auf jeden Fall eine Messung des Blutzuckers und eventuell des HbA_{1c} erfolgen. Bei grenzwertigen Befunden sollte eine Blutentnahme im Nüchternzustand mit Bestimmung von Glukose und Insulin angeschlossen werden. Für den HOMA-Index liegen Normwerte für Kinder und Jugendliche vor [29]; seine klinische Bedeutung als prognostischer Parameter ist in dieser Altersgruppe allerdings noch umstritten. Bei Verdacht auf Insulinresistenz und immer bei extremer Adipositas ist ein oraler Glukosetoleranztest notwendig.

Hyperlipidämie

Eine Hyperlipidämie stellt einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor dar, wobei besonders bei erhöhtem LDL-Cholesterin oder niedrigem HDL-Cholesterin ein zusätzliches Risiko für arteriosklerotische Gefäßveränderungen besteht. Daher sollte bei Kindern und Jugendlichen vor allem mit primärer Hypertonie eine Bestimmung des Gesamt-Cholesterins erfolgen; dies muss nicht nüchtern geschehen. Bei einem Gesamt-Cholesterin > 220 mg/dl sollte eine weiterführende Diagnostik angeschlossen werden [30]: Familienanamnese und Nüchternblutentnahme (Cholesterin, Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin). Je nach Ergebnissen erfolgt dann eine abgestufte Therapieempfehlung.

Hyperurikämie

Neuere Daten weisen darauf hin, dass Harnsäure eine Rolle in der frühen Pathogenese der primären Hypertonie im Kindesalter spielt. So findet sich bei Kindern und Jugendlichen mit primärer Hypertonie in fast 90 % eine Hyperurikämie von > 5,5 mg/dl, verglichen mit nur 30 % bei Patienten mit sekundären Hypertonieformen oder 0 % bei Praxishypertonie [31]. Die Bestimmung der Harnsäurekonzentration ist daher ein wichtiger zusätzlicher Marker bei Kinder und Jugendlichen mit arterieller Hypertonie.

In Abbildung 4 sind nochmals die wichtigsten Schritte bei der Abklärung einer Hypertonie im Kindesalter dargestellt. Wenn der Blutdruck bei mehreren Messungen oberhalb der 95. Perzentile liegt, sollte die Diagnose überprüft werden. Im nächsten Schritt sollte mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchung sowie Ultraschall von Nieren und Herz nach Hinweisen für eine sekundäre Hypertonie gesucht werden. Bei auffälligen Befunden ist eine weiterführende Diagnostik, auch unter Einschaltung von entsprechenden Fachspezialisten erforderlich. Gleichzeitig erfolgt die Untersuchung auf Endorganschäden und Komorbiditäten.

Wichtig ist, dass das Ziel der Therapie nicht nur in der Senkung des Blutdrucks durch nicht-pharmakologische Maßnahmen oder antihypertensive Therapie besteht. Vielmehr sollten das gesamte kardiovaskuläre Risiko beachtet und weitere Risikofaktoren behandelt werden.

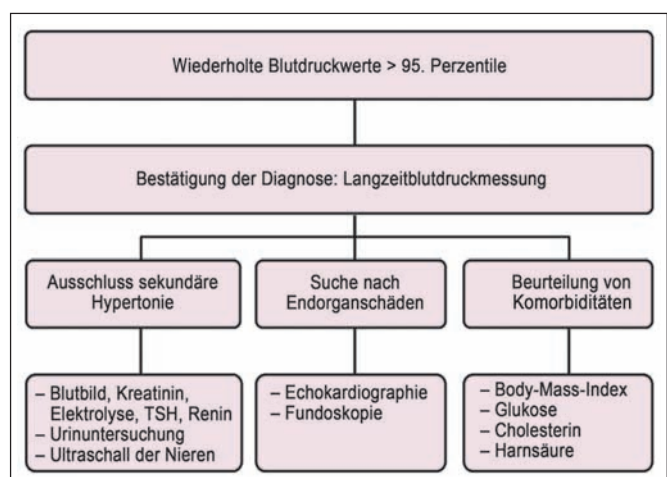


Abbildung 4: Algorithmus zur weiterführenden Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit bestätigter arterieller Hypertonie, d. h. mehrfach hintereinander erhöhten Blutdruckwerten.

■ Relevanz für die Praxis

Wichtig ist bei Kindern und Jugendlichen eine Blutdruckmessung unter Ruhebedingungen mit einer standardisierten Messmethode. Der erste Schritt bei der Abklärung eines erhöhten Blutdrucks im Kindesalter ist danach eine wiederholte Blutdruckmessung zur Bestätigung der Diagnose einer arteriellen Hypertonie. Bei bestätigter Hypertonie (Blutdruckwerte > 95. Perzentile für Geschlecht, Alter und Größe) muss immer nach sekundären Hypertonieformen, Endorganschäden und Komorbiditäten gesucht werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor ist Mitglied eines Beratergremiums von NovoNordisk und hat Vortragshonorare bzw. Reisekostenstipendien von Ipsen, Sanofi-Aventis und Lilly erhalten.

Literatur:

1. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, et al. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation* 2007; 116: 1488–96.
2. Lurbe E. Childhood blood pressure: a window to adult hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 2001–3.
3. Daniels SR. Cardiovascular sequelae of childhood hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 61S–63S.
4. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks. Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen. Heidelberg, 1994.
5. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (Suppl): 555–76.
6. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1719–42.
7. Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood

- pressures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 50–3.
8. Butani L, Morgenstern BZ. Are pitfalls of oscillometric blood pressure measurements preventable in children? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 313–8.
9. Arbeiter K. Hypertonie bei Kindern: Diagnose und Abklärung. *J Hypertens* 2009; 13: 7–11.
10. De Man SA, André JL, Bachmann H, et al. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 1991; 9: 109–14.
11. Neuhauser H, Thamm M. Blutdruckmessung im Kinder- und Jugendgesundheits-survey (KiGGS). Methodik und erste Ergebnisse. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2007; 50: 728–35.
12. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert E, et al. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics* 2011; 127: e978–e988.
13. Bald M. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: current insights into a new technique. *Minerva Pediatr* 2002; 54: 13–24.

14. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130: 178–84.
15. Wühl E, Witte K, Soergel M, et al.; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24h-ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2001; 20: 1995–2007.
16. Bald M. Bei Kindern und Jugendlichen steigt der Blutdruck. *Druckpunkt* 2/2007: 6–7.
17. Bald M, Neudorf U. Arterial hypertension in children and adolescents after surgical repair of aortic coarctation defined by ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2000; 5: 163–8.
18. Haas NA, Holder M, Knirsch W, et al. Nierenarterienstenose im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilk* 2004; 152: 62–71.
19. Milford DV. Investigation of hypertension and the recognition of monogenic hypertension. *Arch Dis Child* 1999; 81: 452–5.
20. Flynn JT. What's new in pediatric hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 503–10.
21. Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 183–91.
22. Litwin M, Niemiska A, Sladowska J, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 811–9.
23. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *New Engl J Med* 2004; 351: 2310–7.
24. Schmieder RE. Hypertoniebedingte Endorganschäden. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 866–73.
25. Lande MB, Carson NL, Roy J, et al. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness. A matched controlled study. *Hypertension* 2006; 48: 40–4.
26. Seeman T, Pohl M, John U. Mikroalbuminurie bei Kindern mit primärer Hypertonie und Weisskittel-Hypertonie. *Klin Pädiatr* 2011; 223: S60.
27. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Leitlinien. Verabschiedet auf der Konsensus-Konferenz der AGA am 06.11.2010. <http://www.a-g-a.de/Leitlinien2.pdf> [gesehen 27.07.2011].
28. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilk* 2001; 149: 807–18.
29. Allard P, Delvin EE, Paradis G, et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chemistry* 2009; 49: 644–9.
30. Koletzko B, Ullrich K. Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Diagnostik und Therapie. *Dt Arztebl* 1996; 93: A-694–A-696.
31. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247–52.

PD Dr. med. Martin Bald

Medizinstudium an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Ausbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin am Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Essen. Seit 2002 Oberarzt am Klinikum Stuttgart, Olgahospital, in der Abteilung Pädiatrie 2 mit den Schwerpunkten Nephrologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und Infektiologie. 2004 Habilitation für das Fach „Kinder- und Jugendmedizin“. Zusatzbezeichnungen für Kinder-Nephrologie, Endokrinologie und Diabetologie sowie Infektiologie.



„Wir brauchen das gewisse Extra!“^{1,2}



Das „gewisse Extra“
zur Kombination¹ mit:

ACE-Hemmer
AT2-Antagonist
Ca-Kanalblocker
Diuretikum

www.iteriometer.at

... den Blutdruck online im Griff!



bei Bedarf Steigerung
auf 1-0-1 nach 1 Monat*

Das sympathische Antihypertensivum



¹ Luccioni R et al., Presse Med. 1995;24:1857-64

² Im Bezug auf den dualen Wirkansatz

*Fachinformation Austria Codex

Die Rolle der Herzfrequenz beim Hochdruckpatienten: Risikofaktor oder Risikomarker?

A. Reshetnik, C. Tschöpe

Kurzfassung: Eine erhöhte Herzfrequenz (≥ 70 /Min.) stellt einen zu behandelnden Risikofaktor bei der koronaren Herzerkrankung und der chronischen Herzinsuffizienz dar. Die Rolle der Herzfrequenz beim Gesunden oder unkomplizierten Hypertoniker ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Herzfrequenz auch beim unkomplizierten Hypertoniker bereits mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht und somit einen Risikomarker darstellt. Es fehlen jedoch Interventionsstudien, die zeigen konnten, dass eine gezielte Herzfrequenzreduktion unabhängig von einer Blutdruckreduktion die Prognose verbessert. Somit lässt eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz den unkomplizierten Hypertoniker als einen Risikopatienten identifizieren, der zunächst durch Lebensstilveränderungen und durch Optimierung etablierter und behandelbarer Risikofaktoren eingestellt gehört. Eine primäre, medi-

kamentöse herzfrequenzsenkende Therapie wird zurzeit aufgrund unbefriedigender Studiendaten nicht empfohlen, ist aber bei symptomatischen Patienten, die unter einer Sinustachykardie oder Angina-pectoris-Symptomen leiden, sinnvoll.

Schlüsselwörter: Herzfrequenz, Bluthochdruck, Betablocker, Ivabradin, Kalzium-Antagonisten

Abstract: Heart Rate and Hypertension: Risk Factor or Risk Marker? An elevated heart rate (≥ 70 /min) is a well-known risk factor in patients with a coronary heart disease and congestive heart failure. However, the relevance of increased heart rate in the general population and in patients with uncomplicated hypertension has not been clarified. Epidemiological studies have shown the association between elevated heart rate and increased mortality and morbidity

in hypertensive patients. Consequently, elevated heart rate is at least a risk marker in this population. Nevertheless, there are still no data available which show any independent influence of heart rate reduction by drugs on outcome. Therefore, in stable and asymptomatic patients with hypertension without heart failure and/or coronary heart disease an increased heart rate is an indicator/marker that these patients have an increased cardiovascular risk. All known treatable risk factors (hypertension, increased body weight, blood sugar, LDL levels, nicotine abuse etc) have to be treated first-line. Increased heart rate is not yet a primary medical treatment goal in stable asymptomatic hypertension. But it can be necessary if tachycardia-dependent symptoms occur. **J Hypertonie 2012; 16 (1): 14–8.**

Key words: heart rate, hypertension, betablocker, ivabradine, calcium antagonists

■ Einleitung

Große epidemiologische Studien, welche die Rolle der Herzfrequenz (HF) bei kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität untersucht haben, konnten zeigen, dass eine erhöhte HF mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist [1]. Aus pathophysiologischer Sicht lässt sich die positive Wirkung einer niedrigeren HF gut nachverfolgen: Eine HF in einem Bereich von 60 Schlägen pro Minute bewirkt eine Verlängerung der Diastole, eine bessere Koronarperfusion und einen niedrigeren Sauerstoffverbrauch im Vergleich zu einer HF > 70 /Min. Neue Erkenntnisse aus Tierstudien zeigen, dass eine erhöhte HF mit einer stärkeren koronaren Atheroskleroseentwicklung [2, 3], vaskulärem oxidativem Stress und beeinträchtigter endothelialer Funktion [3] assoziiert ist. In randomisierten kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass eine erhöhte HF bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und bei herzinsuffizienten Patienten mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden ist [4, 5]. Somit kann die erhöhte HF in diesen Patientenkollektiven als ein Risikofaktor betrachtet werden. Die Rolle der HF beim Hypertoniker ist jedoch nach wie vor nicht gesichert. In epidemiologischen Studien konnte eine Assoziation zwischen der erhöhten HF und erhöhter

Mortalität bei hypertensiven Patienten festgestellt werden. Jedoch zeigte die medikamentöse HF-Reduktion bei hypertensiven Patienten mit einem Betablocker beispielsweise im Vergleich zu Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in Studien keinen Mortalitätsvorteil, sodass heute die erhöhte HF beim Hypertoniker nach wie vor als Risikomarker und nicht als Risikofaktor betrachtet werden kann.

Im Folgenden fassen wir die wichtigsten Studien zur Rolle der HF bei der Entwicklung der arteriellen Hypertonie zusammen. Des Weiteren stellen wir die bestehende Evidenz zur Frage „Herzfrequenz beim Hypertoniker: Risikomarker oder Risikofaktor?“ zusammen und führen die daraus resultierenden klinischen Behandlungsstrategien auf.

■ Die Rolle der HF bei der Entwicklung der arteriellen Hypertonie

Epidemiologische Studien waren in der Lage, den Einfluss der HF auf die Entwicklung der arteriellen Hypertonie zu zeigen. Jedoch ist die Datenlage insgesamt inkonsistent, da in vielen Arbeiten entweder nach Mitberücksichtigung anderer Einflussfaktoren wie Alter, systolischem oder diastolischem Ausgangsblutdruck oder Gewicht in der multifaktoriellen Analyse der Einfluss der HF auf den Blutdruck nicht signifikant war oder diese wichtigen Kofaktoren gar nicht berücksichtigt wurden [6–17].

Im Folgenden möchten wir kurz epidemiologische Arbeiten erwähnen, welche den unabhängigen Einfluss der HF auf die Entwicklung der arteriellen Hypertonie zeigen konnten. Die

Eingelangt am 27. September 2011; angenommen nach Revision am 28. Dezember 2011

Aus der Klinik für Kardiologie und Pulmologie, Campus Benjamin Franklin, Charité Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Carsten Tschöpe, Klinik für Kardiologie und Pulmologie, Campus Benjamin Franklin, Charité Berlin, D-12200 Berlin, Hindenburg 30; E-Mail: carsten.tschoepe@charite.de

erste Arbeit stammt von Levy et al. und wurde 1945 im *Journal of the American Medical Association* publiziert. Die Autoren konnten in einem großen Kollektiv von amerikanischen Kriegsheimkehrern zeigen, dass die Studienteilnehmer mit transienten Tachykardien ($HF \geq 100/\text{Min.}$) häufiger im Verlauf eine manifeste arterielle Hypertonie entwickelten und häufiger aufgrund von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen pensioniert wurden [6]. Kim et al. konnten in einem großen Kollektiv (4762 Teilnehmer) von jungen gesunden Erwachsenen den unabhängigen Einfluss der HF-Höhe auf den späteren diastolischen Blutdruck zeigen. Die in die Analyse eingegangenen Kofaktoren waren Ausgangsblutdruck, Alter, Bildungsniveau, Gewicht und Änderung des Body-Mass-Index im Verlauf, körperliche Fitness, Nüchtern-Insulinspiegel, Familienanamnese, Nikotin- und Alkoholabusus sowie Verwendung von oralen Kontrazeptiva [17]. In einer prospektiven Studie konnten Palatini et al. einen unabhängigen Einfluss der Baseline-HF und HF-Veränderung im Follow-up auf die Entwicklung der arteriellen Hypertonie bei jungen Erwachsenen zeigen und bestätigten damit die Ergebnisse von Kim et al. [18] (Abb. 1).

Eine Reihe von Studien demonstrierte, dass Individuen mit einer erhöhten HF gleichzeitig erhöhte Blutdruckwerte aufwiesen [20]. Dieser Zusammenhang wurde bei Patienten mit einer erhöhten sympathischen Aktivität noch deutlicher [21]. Folglich können eine erhöhte HF und ein erhöhter Blutdruck einen gemeinsamen Ursprung haben, nämlich erhöhte sympathische Aktivität.

Zusammengefasst zeigen diese frühen Befunde, dass eine Assoziation von HF und Blutdruckentwicklung nachweisbar ist. Man kann spekulieren, dass eine erhöhte HF ein Zeichen für einen erhöhten Sympathikus darstellt, der in der Folge auch zu einer arteriellen Hypertonie führt. Diese Hypothese konnte bis heute nicht bewiesen werden, da keine Interventionsstudien existieren, die an vermeintlich Gesunden durchgeführt werden müssen. Daher gilt eine erhöhte HF zunächst als Risikomarker, von dem man noch nicht weiß, ob es sich dabei auch um einen Risikofaktor handelt, dessen direkte Behandlung auch zur Prognoseverbesserung des Patienten führen würde.

■ Einfluss der HF auf die kardiovaskuläre Mortalität bei hypertensiven Patienten

Zu der Frage, ob eine erhöhte HF bei hypertensiven Patienten einen signifikanten unabhängigen Effekt auf die Gesamt- und/oder kardiovaskuläre Mortalität aufweist, gibt es bislang wenige Daten. Gilmann et al. sahen in dem 36-jährigen Follow-up bei Patienten aus der Framingham-Studie, dass der Anstieg der HF bei den hypertensiven Patienten ein erhöhtes Risiko für die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität mit sich brachte [22]. Benetos et al. konnten in einem großen Kollektiv aus der französischen Allgemeinbevölkerung den signifikanten Einfluss der HF auf die Gesamtmortalität sowohl bei normotensiven als auch bei hypertensiven Männern zeigen. Die HF war ebenfalls ein signifikanter Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität bei hypertensiven Männern [23]. Im Gegensatz dazu konnten die Autoren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der HF und Mortalität bei Frauen

nachweisen, was sie mit der insgesamt niedrigen Mortalitätsrate der Frauen in der Studienpopulation und dadurch unzureichender statistischer Power erklärten. Dieselbe Autorengruppe konnte den signifikanten Einfluss der HF auf die kardiovaskuläre Mortalität in einer großen Gruppe hypertensiver Männer unabhängig vom Alter bestätigen [24]. Im Europe Trial zeigten Pallatini et al., dass in älteren Patienten mit einer arteriellen Hypertonie die HF einen unabhängigen Prädiktor der Gesamt-, kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Mortalität darstellt [25]. King et al. konnten ebenfalls einen unabhängigen Einfluss der erhöhten HF auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit einer Prähypertonie zeigen.

Somit stellt eine erhöhte HF ($> 70/\text{Min.}$) auch bei Hypertonikern inklusive der Patienten mit hoch-normalen Blutdruckwerten (140/85 mmHg) einen kardiovaskulären Risikomarker dar. Die Interventionsstudien mit Betablockern (BB) konnten jedoch trotz signifikanter HF-Absenkung keinen Überlebensvorteil gegenüber z. B. Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern trotz vergleichbarer Blutdrucksenkung zeigen, sodass die Einschätzung einer erhöhten HF als direkt zu behandelnden Risikofaktor nicht durch Studien belegt ist.

Im Gegensatz zu einer unkomplizierten Hypertonie stellt die erhöhte HF bei hypertensiven Patienten mit Komorbiditäten, wie stabiler koronarer Herzkrankung, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern, einen etablierten Risikofaktor dar. Die HF-Senkung ist heutzutage ein Bestandteil des therapeutischen Konzepts bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie in diesen Patientenkollektiven. Klassischerweise werden zur HF-Absenkung BB oder Kalziumantagonisten vom Diltiazem/Verapamil-Typ gegeben. Eine neue Substanzklasse der I_f -Kanalblocker mit ihrem bekanntesten Vertreter Ivabradin eröffnete die Möglichkeit der selektiven Hemmung des Sinusknotens. Dieser kann auch als Kombinationspartner zu BB oder Kalziumantagonist eingesetzt werden. Die randomisierten kontrollierten Studien mit Anwendung von Ivabradin konnten zeigen, dass die HF-Senkung mit einer Reduktion kardialer ischämischer Ereignisse bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankung und Herzinsuffizienz [4] sowie Abnahme der Hospitalisationsrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz jeglicher Genese [5] einhergeht. Dagegen ist Ivabradin bei Vorhofflimmern wirkungslos.

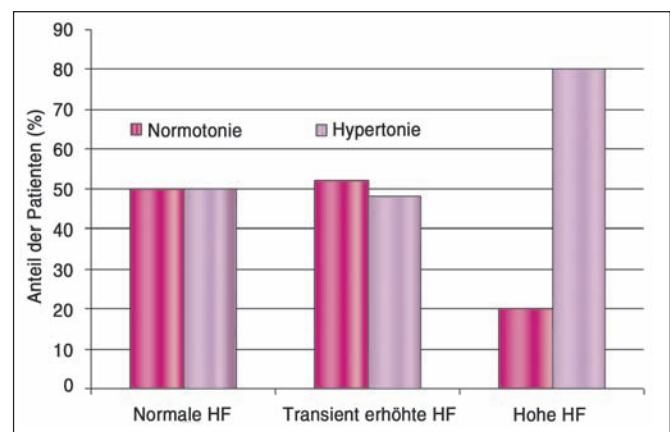


Abbildung 1: Anteil der normo- und hypertensiven Patienten am Ende des Follow-up bei Individuen mit durchgehend normaler Herzfrequenz ($HF < 85/\text{Min.}$), transient erhöhter und permanent während des ganzen Beobachtungszeitraums erhöhter HF ($> 85/\text{Min.}$). Erstellt nach Daten aus [19].

■ Diagnostik und Therapie

Messung von Herzfrequenz und Blutdruck

Die Erfassung der Ruhe-HF ist grundsätzlich einfach. Wichtig ist, wie die Messung der Herzfrequenz und des Blutdrucks durchgeführt wird. Tabelle 1 präsentiert die Fakten, welche bei der eigentlichen Messung der HF und des Blutdrucks zu beachten sind. Die HF im Allgemeinen unterliegt einer großen Variabilität und kann durch sehr viele äußere Faktoren und Stimuli beeinflusst werden. Insbesondere die Aufregung beim Arztbesuch kann die HF und den Blutdruck steigern, was als „Weißkittelphänomen“ bezeichnet wird [26]. Daraus folgend können die Schlussfolgerungen über Zusammenhang zwischen HF, Blutdruck, kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität, basierend auf den Einzelmessungen in einer Arztpraxis oder stationär, verfälscht werden. Alternativ hierzu kann eine ambulante 24-Stunden-Messung der HF und des Blutdrucks durchgeführt werden. Die dazugehörige Datengabe ist jedoch nicht groß. Den direkten Vergleich zwischen ambulanter 24-Stunden-Messung und klinischen Einzelmessungen lieferten bislang 2 Studien. Palatini et al. konnten 2002 zeigen, dass die ambulante 24-Stunden-Messung gegenüber klinischen Einzelmessungen keine zusätzlichen Informationen bei der Beurteilung der Assoziation zur kardiovaskulären Mortalität liefert [25]. In der PAMELA-Studie hatte der HF-Anstieg keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität, unabhängig von der Art und Weise, wie die HF gemessen worden war (ambulante Einzelmessung, 24-Stunden-Messung oder durch medizinisches Personal durchgeführte Messung) [19].

Wenn auch die 24-Stunden-Messung viele zusätzliche Informationen bringt, gibt es keine Evidenz, dass ihr Einzelmessungen unterlegen sind. Unserer Erfahrung nach erfolgt bei den meisten hypertensiven Patienten eine Selbstmessung im häuslichen Rahmen mit automatischen Geräten, welche sowohl den Blutdruck als auch die HF erfassen. Auf diesem Wege gesammelte HF-Daten können aus unserer Sicht ohne Bedenken zur klinischen Auswertung verwendet werden.

Therapie

Folgende Behandlungsstrategien zur HF-Reduktion stehen zur Verfügung: Grundsätzlich steht zunächst die Lebensstiländerung im Vordergrund. Nachweislich sorgen mangelnde

physische Aktivität, Nikotinabusus, Übergewicht, übermäßiger Alkohol- und/oder Kaffeekonsum für eine erhöhte sympathische Aktivität und folglich für eine erhöhte HF und einen erhöhten Blutdruck [27].

Als nächste Möglichkeit steht eine Reihe von Medikamenten zur Verlangsamung der HF zur Verfügung. Diese sind, wie oben bereits erwähnt, BB, Kalziumantagonisten vom Diltiazem/Verapamil-Typ sowie der selektive I₁-Kanalblocker.

Sollten man sich zur Nutzung der bradytrophen Medikamente im Konzept der Behandlung der arteriellen Hypertonie entscheiden, sind zunächst folgende Fragen zu beantworten: Existiert ein Minimum bei der HF-Einstellung, welches man nicht unterschreiten sollte? Ab welcher HF beginnt man die Therapie?

In der Literatur wurde kein Anstieg der Mortalität für das untere Extrem der Herzfrequenzverteilung beschrieben, selbst wenn die Untersuchungen bei älteren Individuen durchgeführt wurden [28]. Lediglich die Chicago Heart Association Study zeigte einen Zusammenhang zwischen einer HF < 60/Min. und einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod [29]. Kritisch anzumerken ist, dass Patienten mit Bradyarrhythmien nicht ausgeschlossen wurden.

Die Einteilung in die Kategorien „normale“ und „erhöhte HF“ ist in bislang publizierten Studien nach Ermessen der Autoren erfolgt, sodass bislang keine HF-Zielwerte für den unkomplizierten Hypertoniker existieren. In den meisten epidemiologischen Studien war eine HF > 85/Min. als erhöht betrachtet worden [29]. Beim Hypertoniker mit koronarer Herzkrankheit und normaler linksventrikulärer Pumpfunktion sollte die HF optimalerweise zwischen 55 und 60 Schlägen pro Minute liegen [30]. Beim Hypertoniker mit koronarer Herzkrankheit und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ist ein Zielbereich zwischen 60 und 70 Schlägen pro Minute anzustreben [5].

Für BB existiert bislang die größte Evidenz. Bangalore et al. publizierten 2008 eine Metaanalyse von 9 randomisierten kontrollierten Studien, die den Einfluss der BB-Therapie auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, die Häufigkeit eines Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls sowie der Herzinsuffizienz bei hypertensiven Patienten im Vergleich zu ande-

Tabelle 1: Messung der Herzfrequenz und des Blutdrucks

Messung der Herzfrequenz	Messung des Blutdruckes
Vor der Messung sollte der Patient mindestens 5 Min. in einem ruhigen Raum sitzen. Eine halbe Stunde vor der Messung soll auf Rauchen, Nahrungsaufnahme, Koffein oder physische Anstrengung verzichtet werden. Die Messdauer sollte mindestens 30 Sek. betragen. Es sollten mindestens 2 Messungen in sitzender Position durchgeführt werden. Nach jeder Blutdruckmessung sollte eine HF-Messung durchgeführt werden. Das Ergebnis kann in Abhängigkeit von der Person, die die Messung durchführt, variieren (Patient selbst, Pflegepersonal, Arzt, Gerät).	Vor der Messung sollte der Patient mindestens 5 Min. in einem ruhigen Raum sitzen. Eine halbe Stunde vor der Messung soll auf Rauchen, Nahrungsaufnahme, Koffein oder physische Anstrengung verzichtet werden. Die Manschette sollte in entsprechender Größe am Oberarm in Herzhöhe angebracht werden. Der Arm soll auf einer festen Unterlage ruhen. Das Ergebnis kann in Abhängigkeit von der Person, die die Messung durchführt, variieren (Patient selbst, Pflegepersonal, Arzt, Gerät).

ren Medikamenten bzw. Placebo untersucht haben. Obwohl die Metaanalyse die HF als einen unabhängigen Einflussparameter auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität zeigte und damit die Erkenntnisse vieler epidemiologischer Studien bestätigte, war die Verlangsamung der HF durch den BB mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse und höherem kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko assoziiert. Als mögliche Ursachen diskutieren die Autoren eine Erhöhung des zentralen Aortendrucks bzw. des Pulsdrucks, welche mit einer Verlangsamung der HF einhergehen [31]. Ebenfalls kann der negative Einfluss des BB auf den Stoffwechsel, insbesondere die Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Diabetes mellitus [32] und die mögliche Assoziation der BB-Einnahme mit einer Gewichtszunahme [33], den positiven Effekt der HF-Verlangsamung nivellieren.

Eine Studie von Kolloch et al. verglich den Einfluss von Verapamil mit Atenolol bei hypertensiven Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Die Autoren konnten zeigen, dass sich die beiden Gruppen trotz der höheren HF-Senkung in der Atenolol-Gruppe im primären Kombinationsendpunkt aus Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall nicht signifikant voneinander unterschieden. Daraus wurde geschlossen, dass Verapamil außer einer HF-Senkung über weitere positive Effekte wie Sympathikolyse oder einen zusätzlichen blutdrucksenkenden Effekt verfügt [34]. Die Gruppe der Dihydropyridin-KA hat kaum einen bradytropen Effekt und entfaltet ihre Wirkung hauptsächlich als reine Antihypertensiva.

Eine relativ neue Substanzklasse stellen die selektiven I_f -Kanalblocker dar. Diese entfalten ihre Wirkung hochselektiv am Sinusknoten, sodass hier eine HF-Verlangsamung ohne negative Nebenwirkungen, wie beim BB der Fall, erzielt werden kann. Es konnte ein positiver Effekt der I_f -Kanalblocker bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung [35] und bei Herzinsuffizienzpatienten ($EF \leq 35\%$) [36] gezeigt werden. In hypertensiven Ratten war es möglich zu zeigen, dass die HF-Senkung, welche mit dem bekanntesten Vertreter der I_f -Kanalblocker, Ivabradin, erzielt wurde, mit einem antihypertrophen Effekt in der thorakalen Aorta und einer Verbesserung der Compliance der großen Arterien einherging [37].

Bislang existieren keine Studien, die bei unkomplizierter Hypertonie den Einfluss der HF-Senkung durch I_f -Kanalblocker auf kardiovaskuläre Ereignisse oder Mortalität untersucht haben. Für Hypertoniker mit stabiler koronarer Herzerkrankung und bestehenden pektanginösen Beschwerden stellt I_f -Kanalblocker eine Alternative dar, wenn die HF unter BB $> 70/\text{Min.}$ liegt oder wenn der BB nicht vertragen wird.

■ Schlussfolgerungen

Die erhöhte HF gilt bei der Primärprävention des Gesunden und des unkomplizierten Hypertonikers als ein Risikomarker. Dies gilt für die Praxis, dass zunächst einmal alle bisher etablierten Risikofaktoren (Blutdruck, Lipidprofil, Zuckerstoffwechsel, Nikotinabusus) optimal einzustellen und engma-

schig zu kontrollieren sind. Als therapeutische Strategie steht sowohl für die Behandlung der arteriellen Hypertonie als auch zur HF-Senkung die Änderung des Lebensstils an erster Stelle. Sport ist die einfachste und effektivste Methode, die Grund-HF zu normalisieren.

Die Einleitung einer Monotherapie mit einem BB beim unkomplizierten Hypertoniker zur Blutdruck- und HF-Senkung ist zwar nach europäischen Leitlinien möglich, wird aber in Fachkreisen zunehmend kritisch gesehen und sogar in den britischen Leitlinien so nicht empfohlen. Zusätzliche Nebenwirkungen z. B. zum Lipid- und Glukosemetabolismus sowie die nicht reduzierte Rate von Schlaganfällen nach Beta-blockade sind dabei wichtige Gründe. Ob moderne BB wie Carvedilol oder Nebivolol ein signifikant besseres Wirkungsprofil als z. B. Metoprolol oder Atenolol aufweisen, ist nicht überzeugend untersucht. Die BB- oder Kalzium-Antagonisten-Einnahme in Kombination mit einem anderen Antihypertensivum (RAAS-Hemmer, Diuretika) zur Optimierung der Blutdruck- und HF-Einstellung ist jedoch oft nötig und sinnvoll. Es fehlen aber nach wie vor prospektive Studien, die einen spezifischen HF-senkenden Ansatz beim Hypertoniker untersuchen, sodass aufgrund der vorliegenden Evidenz die spezifische, medikamentöse herzfrequenzsenkende Therapie lediglich bei Auftreten von Symptomen wie Angina pectoris bzw. Komorbiditäten, wie koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz, bei hypertensiven Patienten als bewiesen gilt. Aus dem Blickwinkel der HF-Kontrolle stellt ein Einsatz des I_f -Kanalblockers Ivabradin, der keinen Effekt auf die Blutdrucksenkung hat, jedoch eine zusätzliche Option dar, wenn Patienten unter BB oder Kalziumantagonist weiterhin Angina-pectoris- oder Sinustachykardie-bedingte Beschwerden haben und die HF immer noch $> 70/\text{Min.}$ liegt. Bei nicht-Sinustachykardie-bedingten Rhythmusstörungen inklusive tachykardem Vorhofflimmern stellt Ivabradin keine Option dar.

■ Relevanz für die Praxis

Die erhöhte Herzfrequenz bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie ist als Risikomarker zu betrachten. Bei solchen Patienten sind alle bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren engmaschig zu kontrollieren und optimal einzustellen. Lebensstiländerung und Sport sind dabei der medikamentösen Therapie voranzustellen. Eine Monotherapie der unkomplizierten arteriellen Hypertonie mit einem Betablocker wird in Fachkreisen zunehmend kritisch diskutiert. Die Betablocker- oder Kalzium-Antagonisten-Einnahme in Kombination mit einem anderen Antihypertensivum (RAAS-Hemmer, Diuretika) zur Optimierung der Blutdruck- und Herzfrequenzeinstellung ist jedoch oft nötig und sinnvoll. Eine spezifische medikamentöse Herzfrequenzsenkung gilt lediglich bei Hypertonikern mit Koronarherzerkrankung und Herzinsuffizienz als bewiesen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren haben keine Interessenkonflikte zum vorgestellten Thema.

Literatur:

1. Perret-Guillaume C, Joly L, Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 6–10.
2. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180–2.
3. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377–87.
4. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEATIFUL). *Lancet* 2008; 372: 807–16.
5. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. 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.
6. Levy RL, White PD, Stroud WD, et al. Transient tachycardia. Prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–8.
7. Post WS, Larson MG, Levy D. Hemodynamic predictors of incident hypertension. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1994; 24: 585–90.
8. Paffenbarger RS Jr, Thorne MC, Wing AL. Chronic disease in former college students. VIII: Characteristics in youth predisposing to hypertension in later years. *Am J Epidemiol* 1968; 88: 25–32.
9. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, et al. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel Ischemic Heart Disease Study. *Am Heart J* 1972; 84: 171–82.
10. Reed D, McGee D, Yano K. Biological and social correlates of blood pressure among Japanese men in Hawaii. *Hypertension* 1982; 4: 406–14.
11. Thomas J, Semenza KA, Neser WB, et al. Risk factors and the incidence of hypertension in black physicians: the Meharry Cohort Study. *Am Heart J* 1985; 110: 637–45.
12. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J III, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prevent Med* 1987; 16: 235–51.
13. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursor of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 1017–27.
14. Stern MP, Morales PA, Haffner SM, et al. Hyperdynamic circulation and the insulin resistance syndrome ("syndrome X"). *Hypertension* 1992; 20: 802–8.
15. Shetterly SM, Rewers M, Hamman RF, et al. Patterns and predictors of hypertension incidence among Hispanics and non-Hispanic whites: the San Luis Valley Diabetes Study. *J Hypertens* 1994; 12: 1095–102.
16. Dyer AR, Liu K, Walsh M, et al. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: CARDIA. *Can J Cardiol* 1997; 13: 241B.
17. Kim JR, Kiefe CI, Liu K, et al. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults. The CARDIA Study. *Hypertension* 1999; 33: 640–6.
18. Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens* 2006; 24: 1873–80.
19. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777–83.
20. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3–17.
21. Narkiewicz K, Somers VK. Interactive effect of heart rate and muscle sympathetic nerve activity on blood pressure. *Circulation* 1999; 100: 2514–8.
22. Gillmann MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
23. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population. Role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.
24. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37: 1256–61.
25. Pallatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *AMA Arch Intern Med* 2002; 162: 2313–21.
26. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695–7.
27. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension. *Drugs* 2006; 26: 133–44.
28. 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 Hypertens* 2009; 24: 603–10.
29. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736–49.
30. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007; 116: 2762–72.
31. 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.
32. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1254–62.
33. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, et al. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007; 120: 610–5.
34. Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2009; 29: 1327–34.
35. Köster R, Kaehler J, Meinertz T. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. *Am Heart J* 2009; 158: e51–e57.
36. 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.
37. Albaladejo P, Carusi A, Apartian A, et al. Effect of chronic heart rate reduction with ivabradine on carotid and aortic structure and function in normotensive and hypertensive rats. *J Vasc Res* 2003; 40: 320–8.

Prof. Dr. med Carsten Tschöpe

Geboren 1963. 1986–1993 Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg, 1992 Forschungsaufenthalt am Physiologischen Institut der Universität Montreal, Kanada. 2002 Facharzt für Innere Medizin, 2003 Habilitation im Fach für Innere Medizin zum Thema „Die diabetische Kardiomyopathie“. Seit 2009 stellvertretender Klinikdirektor und leitender Oberarzt an der Charité; zusätzliche Berufung zur W2-Professur „Kardiologische Regenerative Medizin“ am BCRT/Charité, Berlin. 2012 Zusatzbezeichnung Hypertensiologie.



Das **Original** von MSD heißt jetzt **Losartan MSD**

01-14-CARD-1023693-0000; Erstellungsdatum: Jänner 2012



Das **Original** zum
generischen Preis.
Wechseln Sie jetzt!

seit 1. Jänner 2012

COSAAR® = **Losartan MSD**
50 mg oder 100 mg 50 mg oder 100 mg

COSAAR® Plus = **Losartan/HCT MSD**
50 mg/12,5 mg 50 mg/12,5 mg

FORTZAAR® = **Losartan/HCT MSD**
100 mg/25 mg 100 mg/25 mg



Losartan/HCT MSD 50mg/12,5mg und Losartan/HCT MSD 100mg/25mg werden nicht zur Initialtherapie empfohlen.
VOR VERSCHREIBUNG BEACHTEN SIE BITTE DIE VOLLSTÄNDIGE FACHINFORMATION. Grüne Box.

 **MSD** Merck Sharp & Dohme GmbH, Euro Plaza, Gebäude G, 5. Stock, Am Euro Platz 2, A-1120 Wien

® Eingetragene Handelsmarke

© Urheberrechtlich geschützt für Merck Sharp & Dohme Corp., ein Unternehmen von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

Fachkurzinformation siehe Seite 40



Innovative Therapieoptionen bei therapieresistenter arterieller Hypertonie

S. Linnenweber-Held, H. Haller, J. Menne

Kurzfassung: Zwei neue innovative Entwicklungen nicht-medikamentöser Therapieoptionen stehen seit einigen Jahren für die therapieresistente arterielle Hypertonie zur Verfügung: Zum einen kann seit 2003 über die elektrische Stimulierung der Barorezeptoren im Sinus caroticus durch die operative Implantation von Elektroden und einen programmierbaren Pulsgenerator der Blutdruck gesenkt werden. Zum anderen ist seit 2007 die minimalinvasive, kathetergestützte renale Denervierung zur Ablation der sympathischen Nervenfasern in den Nierenarterien möglich.

Beide Verfahren reduzieren bei 70–90 % der behandelten Patienten den systolischen Blutdruck um mindestens 10 mmHg. 12 Monate nach Karotisschrittmacherimplantation wird der Blutdruck im Durchschnitt um 30–35/15–20 mmHg gesenkt. Die Ergebnisse für die renale Denervierung liegen im gleichen Bereich, tendenziell aber etwas niedriger.

Kontraindikationen für die Barorezeptorstimulation sind eine > 50%ige Karotisstenose oder

ausgeprägte Plaques. Kontraindikationen für eine renale Denervierung sind eine Nierenarterienstenose oder Z. n. Stenting der Nierenarterie sowie eine Nierenfunktionseinschränkung mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 45 ml/Min.

Schlüsselwörter: therapieresistente arterielle Hypertonie, sympathische Nervenfasern, renale Denervierung, elektrische Stimulierung der Barorezeptoren im Sinus caroticus

Abstract: Innovative Treatment Options in Resistant Arterial Hypertension. Two new treatment options of non-drug therapy have been available for several years. Since 2003, electrical stimulation of the carotid baroreceptors has been performed by operative implantation of electrodes and a programmable pulse generator to reduce blood pressure. Since 2007, minimally invasive renal denervation by catheter is possible for ablation of the afferent and efferent renal

sympathetic nervous fibers surrounding the renal artery.

Both therapies reduce systolic blood pressure in 70–90 % of patients by at least 10 mmHg. 12 months after carotis pacemaker implantation the average blood pressure reduction is 30–35/15–20 mmHg. Comparable data have been published for renal denervation but there is a tendency that the reduction is slightly less pronounced.

Patients with a carotis stenosis > 50 % or large carotis plaques are not suitable for baroreceptor stimulation. Renal denervation is contraindicated in patients with renal artery stenosis or a history of renal artery stenting. Additionally, patients with an eGFR < 45 ml/min are presently excluded from this intervention. **J Hypertonie 2012; 16 (1): 20–5.**

Key words: resistant arterial hypertension, sympathetic nervous fibers, renal denervation, electrical carotid baroreceptor stimulation

■ Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Zu den hypertensiven Endorganschäden zählen die Vaskulopathie, hypertensive Herzerkrankung, Nephropathie und zerebrovaskuläre Schädigungen. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie lag im Jahr 2000 für die erwachsene Bevölkerung weltweit bei 26,4 %, d. h. 972 Millionen Erwachsene hatten eine arterielle Hypertonie. Dabei gab es erstaunlicherweise – im Gegensatz zur gängigen Annahme – keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (26,6 % für Männer und 26,1 % für Frauen). Ein Drittel der Patienten lebte in Industrieländern und 2/3 in Entwicklungsländern [1]. Als Sonderform der arteriellen Hypertonie gilt die therapieresistente oder therapierefraktäre arterielle Hypertonie. Diese Bezeichnung wird verwendet, wenn die Hypertonie unter einer hochdosierten Dreifachtherapie inklusive Diuretikum und gegebenenfalls Lebensstiländerung (z. B. Gewichtsabnahme bei Adipositas) nicht auf Blutdruckwerte < 140/90 mmHg [2] bzw. bisher bei Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz < 130/80 mmHg zu senken ist (wenngleich die Zielwerte bei Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz seit der Revision der Europäischen Gesellschaften für Hypertonie und Kardiologie ESH/ESC 2009 wieder zurückgenommen wurden).

Eingelangt am 25. Mai 2011; angenommen nach Revision am 13. Dezember 2011
Aus der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Silvia Linnenweber-Held, Studienzentrum für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, D-30625 Hannover, Stadtfeld 65; E-Mail: linnenweber.silvia@mh-hannover.de

In den Industrieländern nehmen weltweit ca. 5–10 % der Bluthochdruckpatienten > 3 und 1–3 % sogar > 4 verschiedene Blutdruckmedikamente ein [3]. Spätestens wenn es unter so einer extensiven Therapie zu keiner Normalisierung des Blutdruckes kommt, muss ein Hypertoniespezialist bzw. ein Hypertoniezentrum zu Rate gezogen werden. Die Ursachen einer therapieresistenten Hypertonie sind vielfältig: Zu den banalen Ursachen zählen u. a. der Praxisbluthochdruck („Weißkittelhypertonie“) und die Non-Compliance. Auch fehlerhafte Blutdruckmessungen einschließlich zu kleiner Blutdruckmanschetten (insbesondere bei adipösen Oberarmen) können zu falschen Diagnosen führen. Im Weiteren sollten immer sekundäre Ursachen (wie z. B. primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Nierenarterienstenose oder Schlafapnoe) vorab abgeklärt worden sein, bevor die Diagnose einer therapieresistenten primären Hypertonie gestellt wird.

Die therapieresistente Hypertonie ist begleitet von sekundären Organschäden, wie z. B. der linksventrikulären Hypertrophie, Zunahme der Intima-media-Dicke der A. carotis, der Retinopathie oder einer Nephropathie [4].

Der Mechanismus, auf dem eine optimale Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie basieren könnte, ist noch immer nicht vollständig geklärt. Drei Mechanismen sind bekannt, die zur Blutdruckerhöhung in der essenziellen oder primären Hypertonie führen. Dazu gehören die Natrium-Volumen-Belastung, das Renin-Angiotensin-System und das sympathische Nervensystem [5].

Erste Kandidatensysteme zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie sind die gestörte Baroreflexregulation und

die erhöhte Sympathikusaktivität bei diesen Patienten. Darauf basierend hat sich zum einen die Technik der Stimulation der Barorezeptoren im Sinus caroticus durch Implantation eines so genannten Karotisschrittmachers entwickelt. Zum anderen kann unter der Annahme einer erhöhten Sympathikusaktivität die hochfrequente Ablation der sympathischen Fasern der Nierenarterien (so genannte renale Denervierung) erfolgen.

■ Nicht-medikamentöse neue Therapieoptionen

Sympathisches Nervensystem

Hohe sympathische Aktivität korreliert bei vielen Erkrankungen mit einer schlechten Prognose. Dies ist u. a. bekannt für die Herzinsuffizienz, den Myokardinfarkt und das chronische Nierenversagen [6]. Die höchste sympathische Aktivität weisen Patienten mit ausgeprägter arterieller Hypertonie auf [7]. Es scheint, dass die sympathische Aktivierung mehr als ein prognostischer Marker bei kardiovaskulären und renalen Erkrankungen ist. Als Beispiel korreliert die pharmakologische Blockade der kardialen Beta-Adrenorezeptoren zur Abschwächung der kardialen Sympathikusstimulation mit einer Verbesserung der kardialen Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt und Herzversagen [8]. Ähnlich reduzieren sympatholytische Medikamente die Albuminausscheidung im Tierversuch und beim Menschen mit diabetischer Nephropathie [9, 10].

Durch die renale sympathische Aktivierung der efferenten Nervenfasern kommt es zu Reninausschüttung, Natriumretention und Reduktion des renalen Plasmaflusses, was wiederum zur Entstehung oder Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie führt.

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass eine sympatholytische Behandlung in einem experimentellen Hypertoniemodell eine Glomerulosklerose verhindern kann [11]. Dies lässt sich darüber erklären, dass die Niere eine dichte Innervation durch autonome (besonders adrenerge) efferente Neurone aufweist. Durch eine gezielte renale Denervierung der sympathischen Fasern konnte im Tiermodell eine Verzögerung der Niereninsuffizienz bewirkt werden [12]. Umgekehrt verursacht im Tiermodell eine elektrische renale Nervenstimulation einen Aktivitätsanstieg des Renin-Angiotensin-Systems, der Natrium-Rückresorption und des renalen Gefäßwiderstands. So konnte in Tierexperimenten gezeigt werden, dass eine Barorezeptordenervierung im Sinus caroticus und Aortenbogen einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks bewirkt.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über das autonome Nervensystem [13].

Renale Denervierung

Die renale Denervierung sympathischer Fasern konnte bisher nur in Form der chirurgischen Nephrektomie oder Sympathektomie erfolgen [14]. Die Nachteile und Folgen, wie schwere orthostatische Hypotonie, Impotenz und Inkontinenz, komplizierten dieses Verfahren und führten dazu, dass diese Therapieoption nicht weiter verfolgt wurde, nachdem neue Antihypertensiva entwickelt worden waren [15].

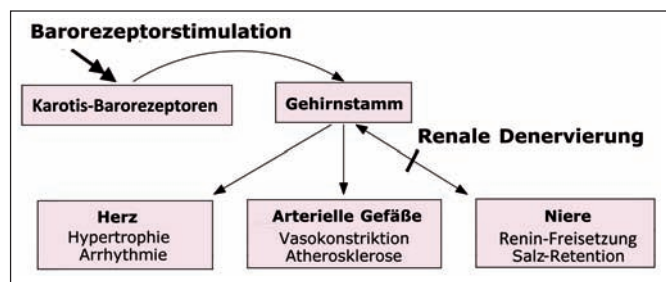


Abbildung 1: Sympathisches Nervensystem und neue Therapieansätze. Die Abbildung zeigt schematisch die Funktion des autonomen Nervensystems. Dieses steuert über unterschiedliche Zentren im Hirnstamm den Gefäßtonus, die kardiale und renale Funktion. Diese Mechanismen spielen eine wichtige Rolle bei der Blutdruckregulation. Informationen über die aktuelle Blutdruckhöhe bekommt das System u. a. über die Karotis-Barorezeptoren. Durch Stimulation der Barorezeptoren oder teilweise Zerstörung der efferenten und afferenten Nierennervenfasern kann durch neue therapeutische Interventionen Einfluss auf den Blutdruck genommen werden.

Seit einigen Jahren ist nun die minimalinvasive renale Denervierung durch eine direkte Katheterablation möglich. Hierbei wird über die Arteria femoralis ein Katheter in die Nierenarterie platziert und zunächst soweit distal wie möglich – kurz vor der Aufteilung in die beiden Hauptäste – für 2 Minuten eine Thermoablation durchgeführt. Da die Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterie verlaufen, welche ungefähr 2–3 mm vom Lumen entfernt ist, reicht die bei einer Thermoablation entstehende Hitze aus, um die Nervenfasern dauerhaft zu schädigen. Die Gefäßmuskulatur und das Endothel, welche ebenfalls während der Thermoablation geschädigt werden, haben ein größeres Regenerationspotenzial. Um die Entstehung einer zirkulären Nierenarterienstenose zu verhindern, wird der Ablationskatheter spiralförmig zurückgezogen und alle 5 mm eine weitere Thermoablation für jeweils 2 Min. durchgeführt. Üblicherweise werden so pro Nierenarterie 4–6 Stellen behandelt. Abbildung 2 zeigt die Angiographie mit 4 Ablationspunkten bei einer renalen Denervierung [13]. Der Eingriff dauert im Mittel ca. 60 Min. Die Patienten sollten keine anatomischen Abnormalitäten der Nierenarterien und keine höhergradige Nierenarterienstenose oder Nierenfunktionseinschränkung (in der Symplicity-Studie eGFR nicht < 45 ml/Min. pro 1,73 m²) haben. Ein Problem bei der renalen Denervierung sind sicherlich die bei der Ablation entstehenden starken Lendenschmerzen, die einer prophylaktischen Analgesie bedürfen. Größere Komplikationen (97 % ohne Komplikationen) bei oder nach Ablation wurden erfreulicherweise bisher nicht beschrieben [16]. Komplikationen waren Blutungen im Bereich der Punktionsstelle in der Leiste und eine Dissektion der Nierenarterie bei < 1 % der Patienten, welche bei allen mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) noch während der Therapiesitzung behoben werden konnten.

Die Beeinflussung der afferenten und efferenten Nierenerven müsste theoretisch auch weitere Effekte auf andere Organe und Systeme im Körper haben. Dazu würden z. B. die Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie, Aufhebung lebensbedrohlicher Arrhythmien, Reduktion der Insulinresistenz und Verlangsamung der Nierenfunktionsverschlechterung bei chronischer Niereninsuffizienz zählen. Langzeitstudien stehen noch aus. Schlaich et al. [17] konnten zeigen, dass die sympathische Nervenaktivität im Muskel mit der Zeit nach der renalen Denervierung abnimmt.

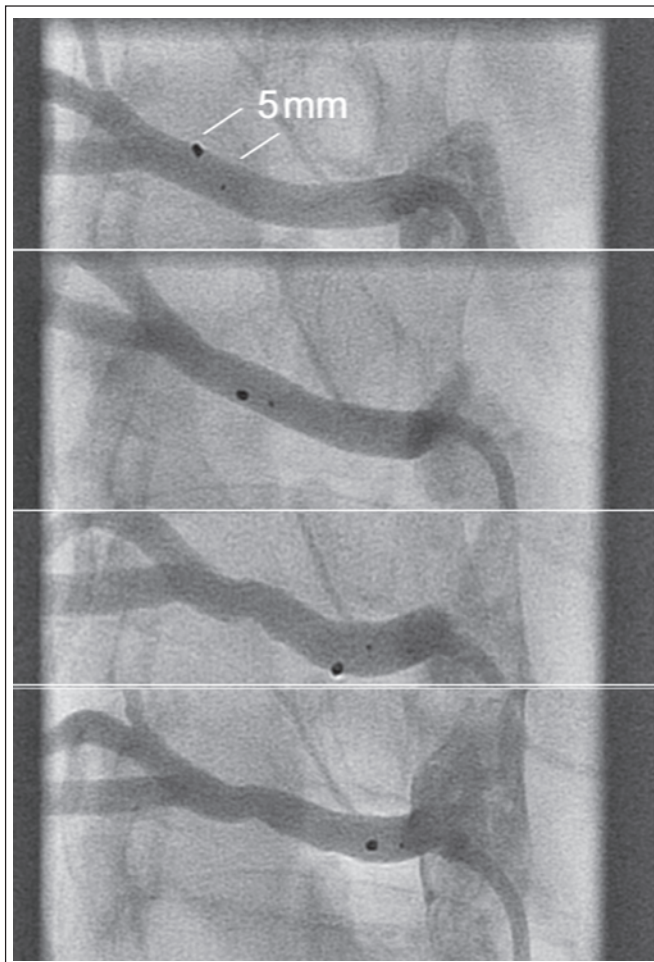


Abbildung 2: Angiographiebilder einer renalen Denervierung. In dieser Abbildung sind 4 Ablationspunkte gezeigt. Nach einigen Ablationen kommt es im Bereich der Ablation zu einer Einengung des Lumens durch die nach 2 Minuten Thermoablation entstehende Ödembildung in der Gefäßwand. Die Katheterspitze ist durch die dicke Auftreibung zu erkennen. Die zweite Verdickung ist eine Markierung im Abstand von 5 mm, um die nächste Ablationsstelle zu markieren. Die Bilder verdanken wir Prof. Klein, Abt. Kardiologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Unklar bleibt noch, ob nach der renalen Denervierung die sympathischen Nervenfasern wieder nachwachsen. Bekannt ist das Nachwachsen von Nervenfasern aus der Organtransplantation [18]. In der 24-Monate-Nachbeobachtungszeit in der Symplicity-HTN-1-Studie war die Blutdruckreduktion am Ende noch konstant, sodass eine dauerhafte Denervierung möglich erscheint. Auswertungen größerer Nachbeobachtungszeiträume müssen abgewartet werden.

In der Zeitschrift *Hypertension* wurde im Februar 2011 die Auswertung der weltweit durchgeführten Symplicity-HTN-1-Studie von 153 renal denervierten Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Monaten veröffentlicht. Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 57 ± 11 Jahre alt, 39 % Frauenanteil, 95 % mit weißer Hautfarbe, 31 % mit Diabetes mellitus Typ 2, 22 % mit koronarer Herzerkrankung, 68 % mit Hyperlipidämie und die mittlere eGFR lag bei 83 ± 20 ml/Min./1,73 m². Der Blutdruck bei Studienbeginn lag im Mittel bei $176/98 \pm 17/15$ mmHg. Die Studienteilnehmer hatten zu Beginn ca. $5,1 \pm 1,4$ antihypertensive Substanzen eingenommen ohne signifikante Änderung mit $5,0 \pm 1,5$ Medikamenten bei der letzten individuellen Visite nach der renalen Denervierung. Insgesamt hatten 92 % der Patienten eine Reduktion des systolischen Blutdrucks.

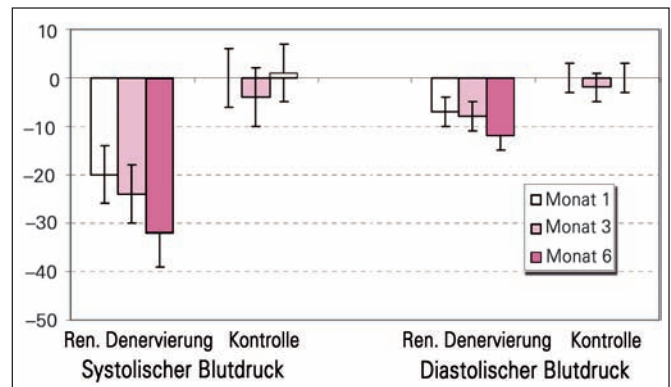


Abbildung 3: Blutdruckwerte 1, 3 und 6 Monate nach renaler Denervierung und Kontrollgruppe, Ergebnisse der Studie Symplicity HTN-2. Erstellt nach Daten aus [19].

In der Folgestudie Symplicity HTN-2 [19] wurden zwischen Juni 2009 und Januar 2010 insgesamt 106 Patienten in die Therapie- oder Kontrollgruppe randomisiert und unverblindet eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Änderung des Blutdrucks im Studienzentrum nach 6 Monaten. In der Therapiegruppe war der Blutdruck nach 6 Monaten um $32/12$ mmHg niedriger als bei Studieneinschluss im Vergleich zur Kontrollgruppe, in welcher ein leichter Anstieg der Blutdruckwerte um $1/0$ mmHg verzeichnet wurde. Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse schematisch [13].

Stimulation der Barorezeptoren im Sinus caroticus

Eine weitere, neue, nicht-medikamentöse Therapieoption ist die elektrische Stimulation der Barorezeptoren im Karotissinusknoten. An der Gabelung der A. carotis communis befinden sich die Barorezeptoren im Sinus caroticus, die auf Blutdruckschwankungen reagieren. Ein Blutdruckanstieg (Drucksensor) führt zur Reizung dieser Rezeptoren, die über den Ramus sinus carotici des Nervus glossopharyngeus zum Kreislaufregulationszentrum in der Medulla oblongata übermittelt wird. Über den efferenten Schenkel des Reflexes, die Herzäste des Nervus vagus, werden reflektorisch die Herzfrequenz und der Blutdruck (Vasodilatation) gesenkt. Über die Nieren erfolgt eine Diuresesteigerung und Abnahme der Reninausschüttung.

Der Baroreflex reagiert einerseits auf kurzzeitige Änderungen des Blutdrucks durch eine Anpassung von Gefäßtonus und Herzfrequenz. Nach neueren Untersuchungen ist zu vermuten, dass der Baroreflex neben seiner schnellen Anpassungsfähigkeit auch in eine langfristige Blutdruckregulation involviert ist.

Experimentelle Arbeiten von Trasher et al. [20] konnten durch Ligatur der A. carotis communis proximal vom Karotissinusknoten und der daraus resultierenden niedrigen Aktivierung der Barorezeptoren einen lang anhaltenden Blutdruckanstieg (über 7 Tage) zeigen. Nach Aufhebung der Ligatur normalisierte sich der Blutdruck wieder. Aus den Arbeiten von Lohmeier et al. [21] geht hervor, dass durch die beidseitige elektrische Stimulation der Barorezeptoren des Karotissinusknotens bei Hunden eine anhaltende Blutdruckreduktion auch über 7 Tage erzielt werden konnte. Mit der Blutdruckreduktion waren eine verminderte Herzfrequenz und Reduktion der Plasma-

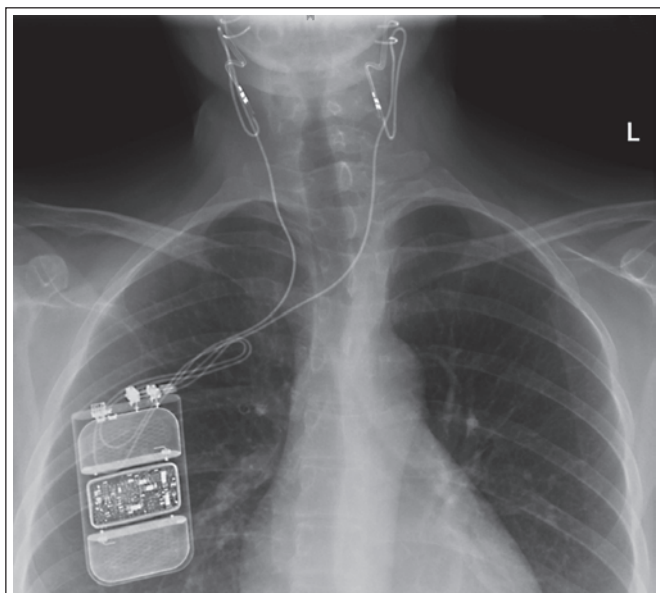


Abbildung 4: Thorax-Röntgenaufnahme bei einem Patienten mit implantiertem Karotisschrittmacher (Elektroden schlingt am Hals für Halsbewegungen).

Noradrenalin-Konzentration verbunden. Erstaunlicherweise stieg die Plasma-Renin-Aktivität nicht an.

Ein neuer Schrittmacher der amerikanischen Firma CVRx (seit 2003 in klinischen Studien, inzwischen in Deutschland auch Kassenleistung) nutzt diesen natürlichen Regelkreislauf bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie. Abbildung 4 zeigt eine Thorax-Röntgenaufnahme eines Patienten mit implantiertem Rheos-Schrittmachersystem [13]. Weltweit wurde der Karotisschrittmacher in Studien für Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie bisher bei > 400 Patienten eingesetzt. Das Schrittmachersystem besteht aus einem implantierbaren Pulsgenerator (worüber von extern die Programmierung der Spannung, Pulsweite und Frequenz erfolgt) unterhalb der rechten Clavicula und 1–2 Karotissinuselektroden. Zur Implantation des Schrittmachersystems (Ausschlusskriterium u. a. höhergradige Karotisstenosen) werden zunächst die rechte Arteria carotis (in den ersten Studien wurden initial beide Seiten präpariert) und der Sinusknoten von einem erfahrenen Gefäßchirurgen freigelegt. Anschließend wird nach Aufsuchen der Barorezeptoren um den Karotissinusknoten eine Metallelektrode mit 4 Elektrodenenden so platziert, dass eine bestmögliche Stimulationsantwort (Dose-Response-Test/Mapping) vorliegt.

Seit Anfang 2011 wird, allerdings bisher nur in Studien, eine Punktelektrode angenäht. Über ein subkutan getunneltes Kabel ist diese Elektrode ebenfalls mit einem Schrittmacheraggregat unterhalb der rechten Clavicula verbunden. In den ersten Studien wurde an beiden Karotissinusknoten eine Elektrode implantiert. Da bei vielen Patienten die Stimulation der rechten Seite effektiver als links bzw. ausreichend war, wird in der neuen Studie mit der Punktelektrode nur noch rechtsseitig operiert [22].

Zirka 2–4 Wochen nach Abschluss der Wundheilung werden die Aggregate aktiviert und die Patienten im weiteren Verlauf monatlich, quartalsweise, halbjährlich, jährlich oder nach Bedarf zur Dose-Response-Testung und individuellen Programmierung im Verlauf wiedereinbestellt.

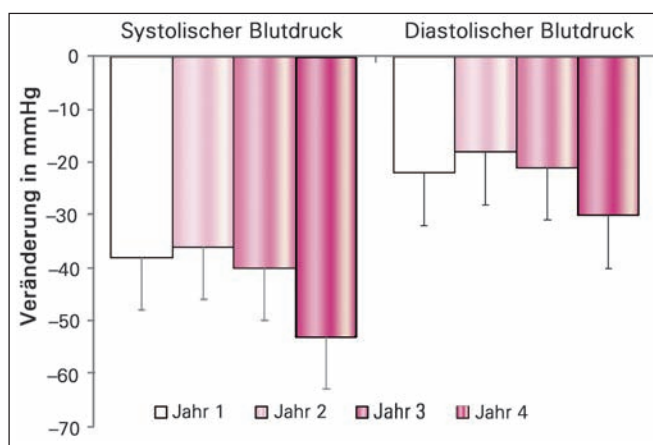


Abbildung 5: Langzeitergebnisse bei Stimulation der Barorezeptoren. Erstellt nach Daten aus [24].

Der Einsatz dieses Baroreflexstimulators bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie hat in der ersten Pilotstudie DeBuT-HAT („Device-Based Therapy in Hypertension Trial“) gezeigt [23], dass die Barorezeptorstimulation bei dem überwiegenden Patientenanteil (37/45) im Verlauf nach der Schrittmacherimplantation zu einem anhaltenden Blutdruckabfall führte, der auch noch nach 4 Jahren nachweisbar war [24]; Abbildung 5 fasst diese Ergebnisse zusammen [13]. In weiteren Untersuchungen an 12 Patienten konnte gezeigt werden, dass durch die elektrische Stimulation der Karotisbarorezeptoren die Aktivität der sympathischen Nerven im Muskel („muscle sympathetic nerve activity“ [MSNA]) akut abfällt, begleitet von einem Abfall der Reninkonzentration und des Blutdrucks [25].

Die Ergebnisse der Folgestudie Rheos Pivotal (randomisiert, doppelblind, prospektiv) wurden im August 2011 publiziert [22] und lagen bisher nur als Kongressberichte vor [26, 27].

In diese weltweite, randomisierte, doppelblinde prospektive Studie wurden 265 Patienten randomisiert, nachdem 49 Zentren vorab 590 Patienten zwischen März 2007 und November 2009 gescreent hatten. Die Patientengruppen waren gut vergleichbar hinsichtlich z. B. Vorerkrankungen, Alter, Geschlecht und Anzahl der Antihypertensiva. Nach abgeschlossener Wundheilung 1 Monat postoperativ (Monat 0) wurde verblindet bei 181 Patienten (Gruppe A) das Aggregat eingeschaltet, wohingegen bei 84 Patienten (Gruppe B) die Aktivierung erst nach weiteren 6 Monaten erfolgte. Dabei kam es nach 12 Monaten zu einer Blutdrucksenkung von im Mittel 33 ± 30 mmHg in Gruppe A und 33 ± 30 mmHg in Gruppe B. 81 % der Patienten waren nach 12 Monaten so genannte Responder (Senkung des systolischen Blutdrucks um ≥ 10 mmHg). Nach 6 Monaten hatten 54 % der Patienten (42 % aus Gruppe A und 24 % aus Gruppe B) einen Blutdruck ≤ 140 mmHg [22, 25]. Nach 12 Monaten hatten in beiden Gruppen jeweils ≥ 50 % der Patienten einen Blutdruck von ≤ 140 mmHg systolisch, d. h. es ergab keinen Unterschied, ob der Schrittmacher in den Monaten 1–12 oder 6–12 eingeschaltet worden war.

Von 5 primären Endpunkten wurden nur 3 (Langzeiteffizienz, Langzeitaggregatsicherheit und Kurzzeittherapiesicherheit) erreicht (jeweils $p < 0,001$). Zwei primäre Endpunkte (Kurzzeiteffizienz und kurzzeitige Prozedursicherheit) wurden dagegen nicht erreicht ($p = 0,97$ und $p = 1,0$).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der DeBuT-HAT-Studie. In den ersten 6 Monaten war das Aggregat bei 1/3 der Patienten verblindet ausgeschaltet. Sechs Monate später war bei 43 % von 170 Patienten im aktiven Behandlungsarm und im Kontrollarm bei 23 % von 80 Patienten der Zielwert (systolischer Blutdruck ≤ 140 mmHg) erreicht ($p = 0,002$) [27].

Eine Subanalyse konnte ferner zeigen, dass die linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten aus beiden Gruppen ($n = 60$) 12 Monate nach Implantation von ca. 117 kg/m² auf ca. 102 kg/m² gesenkt wurde.

Die aktuelle Auswertung der Rheos-Pivotal-Studie [22] zeigt insgesamt 68 Komplikationen („adverse events“) bei den 265 Patienten, wobei es sich bei den meisten chirurgischen Komplikationen nur um passagere Schäden handelte. 76 % aller implantationsabhängigen Komplikationen waren vollständig rückläufig; 2,3 % der Patienten hatten einen hypertoniebedingten Schlaganfall. Es gab keine Todesfälle im Zusammenhang mit der Karotisschrittmacherimplantation.

Die operativen Komplikationen werden wahrscheinlich mit steigender Erfahrung und der bereits erwähnten, neuen punktförmigen Elektrode deutlich zurückgehen. Dies wird derzeit im Rahmen von Studien untersucht.

Es hat sich gezeigt, dass bei den behandelten Patienten große individuelle Unterschiede in der Blutdrucksenkung vorliegen. Da bei über der Hälfte der Patienten eine einseitige Stimulation ausreichend war, erfolgt neuerdings initial nur noch die oben beschriebene einseitige Karotisschrittmacher-Elektrodenimplantation rechts. Auch kann es bei einzelnen Patienten nach der akuten Stimulation der Barorezeptoren mit anschließendem Blutdruckabfall im weiteren zeitlichen Verlauf zur Abnahme des Effekts kommen, was möglicherweise durch eine Adaptation auf die kontinuierliche Stimulation zurückzuführen ist. Derzeit werden Studien durchgeführt, um dieses Phänomen besser verstehen zu können. Durch die oft kontinuierliche Stimulation mit hohen Spannungen und Frequenzen kommt es schneller zur Batterieerschöpfung und damit zum kurzfristigen Batteriewechsel. In neuen Studien werden bereits kleinere Batterieaggregate mit längerer Lebensdauer eingesetzt. Die Ergebnisse bleiben abzuwarten.

Interessenkonflikt

SLH verneint einen Interessenkonflikt.

HH: Mitglied eines Advisory Boards bei Novartis. Beratungstätigkeiten für Bayer Schering Pharma und Daiichi-Sankyo. Vortragshonorare von Bayer Schering Pharma, Roche, Menarini und CVRx. Honorare für die Entwicklung einer Fortbildungspräsentation von Daiichi-Sankyo und Bayer Schering Pharma. Reisekostenunterstützung von Amgen GmbH und Daiichi-Sankyo.

JM: Vortragshonore von Berlin Chemie, Novartis, Daiichi-Sankyo und CVRx.

Relevanz für die Praxis

Eine therapieresistente arterielle Hypertonie liegt bei ca. 3–5 % aller Hypertoniker vor. Zwei neue innovative Entwicklungen in der Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie zielen auf eine mögliche erhöhte Sympathikusaktivität und Barorezeptordysregulation bei diesen Patienten. So kann kathetergestützt eine renale Denervierung beider Nierenarterien erfolgen oder eine Barorezeptorstimulation im Karotissinusknoten durch operativ implantierte Elektroden und einen Pulsgenerator.

Beide Verfahren sind bei den meisten Patienten komplikationslos oder -arm und senken den Blutdruck über einen längeren Zeitraum.

Dennoch profitieren einige wenige Patienten kaum oder nicht von den Verfahren. Leider ist derzeit eine Vorabidentifikation der Patienten, die nicht profitieren würden, noch nicht möglich. Langzeitergebnisse bleiben abzuwarten und die Ursachen der individuellen Unterschiede müssen weiter erforscht werden.

Literatur:

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 51: 1403–19.
- DataMonitor. Treatment algorithms: Hypertension. 3rd ed. 2002.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063–70.
- Mann SJ. Drug therapy for resistant hypertension: Simplifying the approach. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 120–30.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68–72.
- Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–6.
- Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1469–78.
- Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: Novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 602–5.
- Irzywiec T, Mall G, Greber D, et al. Beneficial effect of nifedipine and moxonidine on glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. A micromorphometric study. *Am J Hypertens* 1992; 5: 437–43.
- Hamar P, Kokeny G, Liptak P, et al. The combination of ACE inhibition plus sympathetic denervation is superior to ACE inhibitor monotherapy in the rat renal ablation model. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 105: e124–e136.
- Linnenweber-Held S, Schmidt B, Menne J. Interventionelle Therapiestrategien bei resistenter Hypertonie. *Nephrologie* 2011; 6: 479–87.
- Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1: 403–8.
- Allen TR. Current status of lumbar sympathectomy. *Am Surg* 1976; 42: 89–91.
- Symplcity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–4.
- Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, et al. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991; 83: 1210–20.
- Symplcity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplcity HTN-2 trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Thrasher TN. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R819–R827.
- Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, et al. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 2004; 43: 306–11.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MN, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 765–73.
- Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: Results of a European

multi-center feasibility study. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1254–8.

24. Kroon AA, Schmidli J, Tordoir J, et al. Sustained blood pressure reduction by baroreflex activation therapy with a chronically implanted system: 4-year data from the Rheos DEBUT-HT study in patients with resistant hypertension. J Hypertens 2010; 28 (e-Suppl A): e441.

25. Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. Hypertension 2010; 55: 619–26.

26. Bisognano JD, Sica D, Nadim M, et al. Results from the Rheos pivotal trial: Baroreflex activation therapy sustainably lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. Abstract: American Congress of Cardiology, Vancouver, 14.–16.03.2010.

27. Bakris G, Bisognano JD, Nadim M, et al.; for the Rheos Pivotal Trial Investigators. Potential of implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension. Abstract: International Society of Hypertension Congress, Vancouver, 26.–30.09.2010.

Dr. med. Silvia Linnenweber-Held

1986–1992 Studium der Humanbiologie an der Philipps-Universität Marburg und 1987–1994 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg und an der Medizinischen Hochschule Hannover. 1992 Diplom der Humanbiologie zum Thema „Bestimmung der Genexpression von Zytokinen mittels der PCR zur Diagnostik der Abstoßung transplanterter Nieren“. 1994 Approbation in Humanmedizin. Seit 1994 am Zentrum Innere Medizin, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover. 2000 Promotion zum Dr. med. mit dem Thema „Zellkulturuntersuchungen zur Frage der Bedeutung von Interleukin-1 im Pathomechanismus der humanen renalen interstiellen Fibrose“. 2002 Fachärztin für Innere Medizin, 2003 Zusatzbezeichnung für Nephrologie. Schwerpunkte: Jahrelange Erfahrung in Abdomen-Sonographie, Nierentransplantationsmedizin/Protokollbiopsieprogramm, klinische Studien für Nieren- und Bluthochdruckerkrankungen.



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, Riegelink 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

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

HOCHDRUCKTAGUNGEN 2012

Siehe www.hochdruckliga.at

■ Hypertoniekurse 2012

- **Fortgeschrittenenkurs Hypertonie:** 17.–18. März 2012, Saalfelden
- **Basiskurs Hypertonie:** 11.–12. Mai 2012, Attersee



Beide Kurse werden für die Zuerkennung des Hochdruckdiploms der ÖGH angerechnet.

Zu den Details siehe www.hochdruckliga.at. Nützen Sie die Übergangsregelung!

■ Weitere Veranstaltungen und Termine 2012

- **„Hands on the Kidney“:** 20.–22. April 2012, Congress Centrum Zell am See
- **Jahrestagung der ESH:** 26.–29. April 2012, London
- **Welthochdrucktag:** 17. Mai 2012: Der Welthochdrucktag steht heuer unter dem Motto „Healthy Lifestyle – Healthy Blood Pressure“.
- **Jahrestagung der ÖGH** zusammen mit der ÖGN: 7.–8. September 2012, Graz



Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie

■ Blutdruckbroschüren

Es stehen noch ausreichend Blutdruckbroschüren der ÖGH und der Österreichischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin („Was ich schon immer über Bluthochdruck wissen wollte“) zur Verfügung

Anfragen zu Tagungen und Blutdruckbroschüren richten Sie bitte an Silvia Ritter (silvia.ritter@wienkav.at)

■ Konsensus-Statement

Professor Watschinger und Professor Slany haben 2011 an einer Konsensus-Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung mitgearbeitet, die Publikation wird demnächst erwartet. Im Zentrum blutdrucksenkender Kostformen stehen Kochsalz- und Alkoholrestriktion, kaliumreiche Ernährung sowie Gewichtsnormalisierung (die in der Regel nur durch eine Kombination aus Diät und vermehrter Bewegung erreicht werden kann).

■ Ausschreibung des ÖGH-Travel Award 2012

Die ÖGH vergibt auch 2012 3 Reisekostenunterstützungen in Höhe von jeweils 1000,- an Mitglieder der ÖGH.

Das Geld ist für die Teilnahme an einem internationalen Hochdruckkongress oder einen Studienaufenthalt an einem Hochdruckzentrum außerhalb Österreichs vorgesehen.

Der Antrag ist formlos zu stellen, zu begründen und schriftlich oder per E-Mail an den Präsidenten der ÖGH, **Herrn Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger** (bruno.watschinger@meduniwien.ac.at) zu richten. Begleitende Publikationen sind bevorzugt als PDF- oder Word-Datei zu schicken. Bei Besuch eines Hochdruckzentrums ist der Zweck des Aufenthalts darzulegen. **Die Anträge sind bis spätestens 31. Mai 2012 zu stellen.**

Eine 3-köpfige Kommission (President Elect, Past President und ein vom Vorstand bestimmter Gutachter) entscheidet über die Vergabe. Bevorzugt werden Antragsteller, die bei der Tagung einen eigenen Beitrag bringen, Publikationen am Hypertoniesektor aufweisen bzw. sich eine hypertonierelevante Untersuchungs- oder Labortechnik aneignen wollen. Die Auszahlung erfolgt im Anschluss an die Veranstaltung nach Vorlage der Rechnungen und eines kurzen Berichts an den Vorstand der ÖGH.



Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie

■ Ausschreibung des Werner-Klein-Forschungsstipendiums

Die ÖGH vergibt auch 2012 im ehrenden Andenken an Herrn Prof. Dr. Werner Klein, Gründungs- und langjähriges Vorstandsmitglied, ein Forschungsförderungsstipendium in Höhe von 10.000,-.

Die Ausschreibung erfolgt auf Beschluss des Vorstandes.

Das Preisgeld ist für die Durchführung eines wissenschaftlichen Projekts zum Thema Bluthochdruck zu verwenden. Das Projekt kann experimentell, klinisch oder epidemiologisch orientiert sein. Bei besonderem Umfang und hoher wissenschaftlicher Qualität des Projekts kann die Förderungssumme auf Beschluss des Vorstands erhöht werden. Das eingereichte Projekt muss ausreichend ausgearbeitet und wissenschaftlich begründet sein. Nicht entsprechend ausgearbeitete Projektanträge werden nicht angenommen.

Der Antragsteller muss Mitglied der ÖGH sein und glaubhaft machen, dass er die für die Durchführung des Projekts erforderliche wissenschaftliche Qualifikation besitzt, die notwendigen Methoden beherrscht und an seiner Arbeitsstätte die Voraussetzungen für die Durchführung des Projekts gegeben sind.

Der Antrag ist formlos zu stellen und per E-Mail oder elektronischem Speichermedium an **Herrn Prof. Dr. Bruno Watschinger** (bruno.watschinger@meduniwien.ac.at), Präsident der ÖGH, zu richten. Begleitende Publikationen sind bevorzugt als PDF- oder Word-Datei zu schicken. Ein Curriculum vitae und eine Publikationsliste sind dem Antrag beizufügen. Ebenso ist eine Erklärung anzufügen, ob für das Projekt um weitere Förderungen angesucht wurden. **Einsendeschluss ist 31. Mai 2012.**

Der Vorstand bestellt 3 externe Gutachter zur Bewertung der klinischen bzw. wissenschaftlichen Bedeutung der eingereichten Projekte. Auf Basis der Begutachtung entscheidet der Vorstand mit Mehrheitsbeschluss über die Vergabe.

Der Preisträger verpflichtet sich, jährlich sowie unmittelbar nach Abschluss Abrechnung über die im Rahmen des Projekts getätigten Ausgaben zu legen. Dem Vorstand ist ein Bericht über die Ergebnisse der Arbeit zu übermitteln.

Es wird erwartet, dass Ergebnisse der Arbeit bei der Jahrestagung der ÖGH vorgestellt und zumindest in Abstraktform dem *Journal für Hypertonie* für eine Publikation zur Verfügung bzw. auch im Rahmen der Jahrestagung der Gesellschaft berichtet werden.



FRÜHJAHRSTAGUNG
UNIVERSITÄT LEIPZIG HERZZENTRUM



15. FRÜHJAHRSTAGUNG
HERZZENTRUM LEIPZIG

11.–12. MAI 2012

KONSERVATIVE UND INTERVENTIONELLE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN

Detaillierte Informationen finden Sie unter
www.fruehjahrstagung.de

Inhalte

- Expert Meetings
- Fallbesprechungen (TED)
- Hauptsitzungen – Rhythmologie, Angiologie, Kardiologie
- Live-Cases
- Satelliten-Symposien
- Workshop Echokardiographie in der Kardiologie – für Ärzte
- MTA-Workshop – Kardiologie (Herzkatheterlabor und Intensivpflege)
- MTA-Workshop – Rhythmologie (Assistenzpersonal in der Rhythmologie)

Stellungnahme des Vorstands der ÖGH zur Doppelblockade des RAS

B. Watschinger; für den ÖGH-Vorstand

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Novartis hat in einer Aussendung vom 05.01.2012 vor der kombinierten Behandlung mit Aliskiren (Rasilez®) und einem ACE-Hemmer oder AT-2-Rezeptorblocker bei Diabetikern gewarnt. Grund dafür ist eine Zwischenauswertung der ALTITUDE-Studie, in der bei > 8000 Typ-2-Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Standardtherapie mit ACE-Hemmern oder Sartanen nach 18–24 Monaten kein Nutzen einer zusätzlichen Behandlung mit Aliskiren hinsichtlich des Risikos für kardiovaskuläre und renale Ereignisse nachgewiesen werden konnte. Es zeigte sich jedoch eine höhere Rate unerwünschter Ereignisse, wie nicht-tödlicher Schlaganfall, renale Komplikationen, Hyperkaliämie und Hypotonie. Die Studie wurde aus diesem Grund vorzeitig abgebrochen. Details der Studie sind noch nicht bekannt. Eine andere große Studie (ONTARGET, 37 % Diabetiker), in der eine doppelte RAS-Blockade mit einem ACE-Hemmer und einem AT-2-Rezeptorblocker durchgeführt wurde, ergab ebenfalls mit der Doppelblockade keinen Nutzen, aber höhere Komplikationsraten.

Somit muss auch aus der Sicht des Vorstands der ÖGH beim derzeitigen Stand des Wissens vor einer Doppelblockade des RAS mit Substanzen aus 2 verschiedenen Medikamentenklassen bei Hochrisikopatienten mit oder ohne Diabetes gewarnt werden. Für die Kombination von ACE-Hemmern, AT-2-Rezeptorblockern oder Rasilez® mit einem Diuretikum oder einem Kalziumkanalblocker sind unter der Prämisse, dass die entsprechenden Gegenanzeigen beachtet werden und besonders zu Beginn einer solchen Kombinationsbehandlung Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolyte engmaschig kontrolliert werden, keine Warnhinweise ausgesprochen worden.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Watschinger
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: bruno.watschinger@meduniwien.ac.at

IMPRESSUM

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

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

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: 4× 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.

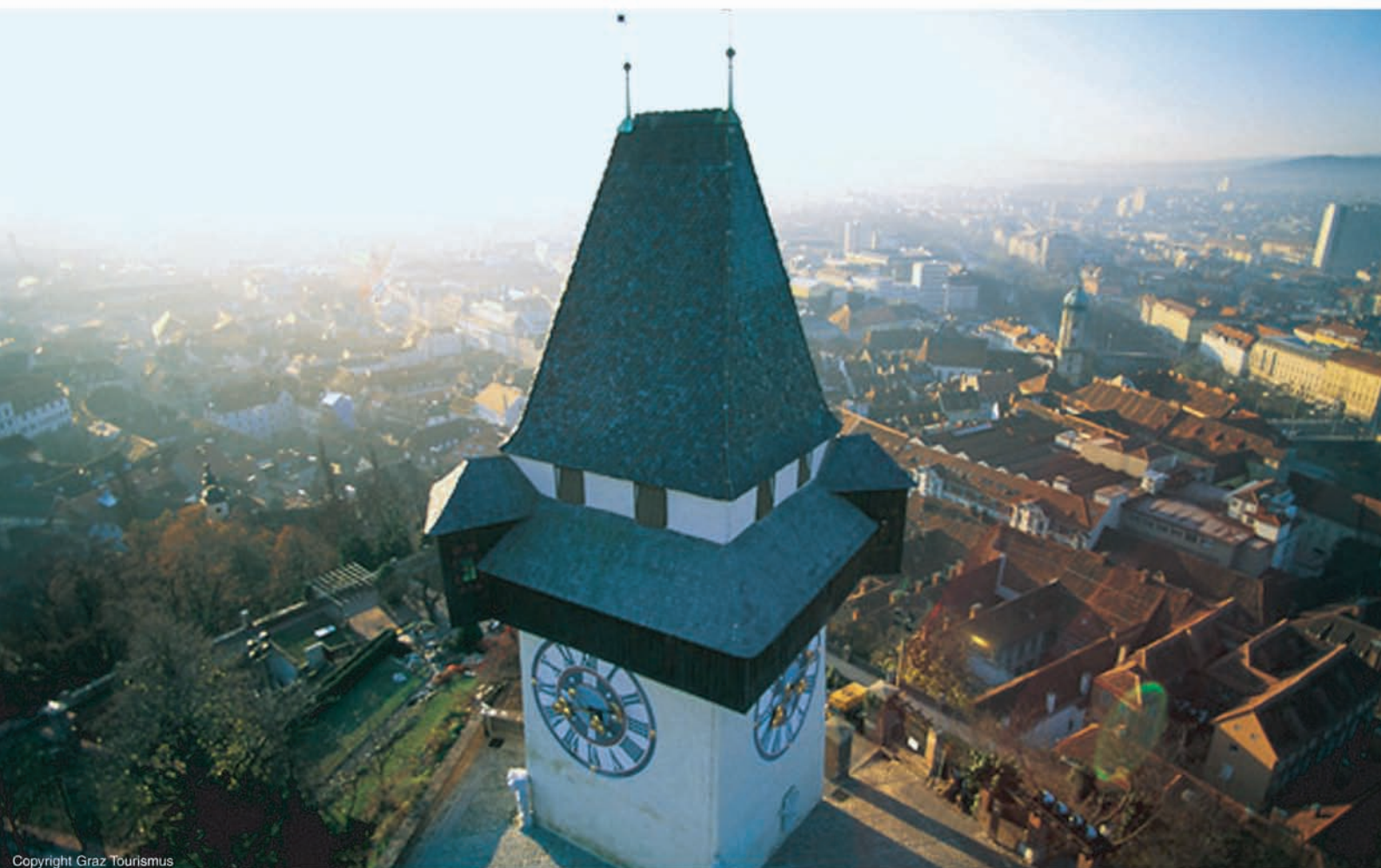
Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



**Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie**



**Österreichische Gesellschaft für
Nephrologie**



Copyright Graz Tourismus

GEMEINSAME JAHRESTAGUNG
Graz, 7. – 8. 9. 2012



Copyright Graz Tourismus



Copyright Graz Tourismus



European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010; 11: Nr. 43*



Management of Pheochromocytoma-Paraganglioma Management von Phäochromozytom-Paragangliomen

M. Castellano¹, J. W. Lenders², P. F. Plouin³, E. Agabiti Rosei¹

¹Clinica Medica and Molecular Medicine Laboratory, University of Brescia, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy, ²Dept of Internal Medicine, Division of Vascular Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands, ³Hypertension Unit, Hôpital Européen Georges Pompidou, Faculté de Médecine René Descartes Paris-5, Paris, France

* Übersetzer Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von J. Slany

■ Einleitung

Der Begriff „Paragangliom“ bezeichnet eine Gruppe von Tumoren, ausgehend von neuroendokrinen Zellen, die zum Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung aus der Neuralleiste migrieren und sich in der Nähe der parasympathischen und sympathischen Ganglien ansammeln, wo sie die so genannten Paraganglien formen. Der Begriff „Phäochromozytom“ sollte jenen Paragangliomen vorbehalten bleiben, die ihren Ursprung in katecholaminproduzierenden chromaffinen Zellen haben und im Nebennierenmark lokalisiert sind. Paragangliome parasympathischen Ursprungs sind hingegen gewöhnlich in der Kopf-Hals-Region lokalisiert. Sie synthetisieren selten Katecholamine und sind nicht chromaffin. Da nicht-funktionelle Paragangliome mit keiner Symptomatik mit einer sympathischen Hyperaktivität einhergehen, werden diese nicht im Zusammenhang der arteriellen Hypertonie gesehen und deshalb in diesem Artikel nicht abgehandelt.

■ Eine seltene Erkrankung?

Eine zuverlässige Schätzung der Inzidenz von Phäochromozytomen von etwa 1/100.000 Personen/Jahr wurde in der Rochester-Population an der Mayo-Klinik erstellt [1]. Etwas niedriger zeigt sich die Inzidenz (ca. 0,2/100.000 Personen/Jahr) in Japan, Schweden, Dänemark und Spanien. Es finden sich jedoch auch Berichte über ein weitaus häufigeres Vorkommen von Phäochromozytomen bei Hypertonikern (1–5/1000). Diese offensichtliche Inkonsistenz ist am ehesten durch einen Selektionsbias aus der Sicht spezialisierter Zentren zu erklären. Aus einer anderen Perspektive wurden in einer Serie von > 60.000 abdominellen CT-Scans adrenale Inzidentalome bei 0,4 % aller Individuen entdeckt; ein weiterer Bericht deutet darauf hin, dass es sich bei ca. 4 % der adrenalen Inzidentalome um Phäochromozytome handelt [2].

■ Symptome des Phäochromozytoms

Die Symptome von Phäochromozytomen und funktionellen Paragangliomen sind außerordentlich variabel [3]. In einigen Fällen werden diese Tumoren erst *post mortem* oder zu Leb-

zeiten als Inzidentalome entdeckt. In anderen Fällen kann die klinische Präsentation dramatisch sein mit schweren Komplikationen, wie z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskulärem Ereignis, fataler Arrhythmie oder einem dissezierenden Aortenaneurysma.

Die häufigste klinische Präsentation ist jedoch das hyperadrenerge Syndrom mit einer persistierenden oder paroxysmalen Hypertonie als Leitsymptom und der klassischen Trias aus Kopfschmerz, Palpitationen und Diaphoresis. Mehr als die Hälfte der Phäochromozytompatienten leidet an Paroxysmen oder Krisen. Deren Häufigkeit variiert von sporadisch bis mehrmals täglich und nimmt gewöhnlich mit dem Fortschreiten der Krankheit zu. Manchmal können exogene Faktoren, wie tyramin- oder synephrinhaltige Nahrungsmittel (Parmesankäse, manche Rotweine, Orangensaft) oder Opiate, Histamin, ACTH, Glukagon, Methyldopa, trizyklische Antidepressiva etc., als Trigger gefunden werden. Bei manchen Patienten werden die Paroxysmen durch eine mechanische Kompression ausgelöst, wie z. B. während der Miktions bei Patienten mit einem Harnblasentumor. Die Dauer eines Anfalls kann zwischen einigen Minuten und einer Stunde schwanken. Paroxysmale Symptome können von Patient zu Patient sehr verschieden sein, jedoch verändert sich die Symptomatik individuell nicht. Am häufigsten präsentiert sich eine Krise durch Palpitationen, gefolgt von Kopfschmerzen, Schwitzen, Angst, Tremor, Nausea, Erbrechen, abdominellen oder thorakalen Schmerzen, Parästhesien, Mattigkeit und Dyspnoe in unterschiedlichen Mustern. Zusätzlich kann die Schwere der Symptome mit dem Fortschreiten der Krankheit zunehmen.

Die Hypertonie besteht entweder als echter Paroxysmus (ca. 25 %) oder als eine auf eine bestehende Hypertonie aufgelagerte Krise (ca. 25 %). Die Körpertemperatur kann während einer Krise leicht ansteigen. Arrhythmien und/oder elektrokardiographische Veränderungen können nachweisbar sein.

Patienten ohne Krisen oder in der anfallsfreien Phase können chronische Symptome aufweisen, die den oben genannten ähneln. Chronische Hypertonie kommt bei mehr als der Hälfte

te der Patienten vor und ist häufig durch eine orthostatische Hypotonie gekennzeichnet. In einigen Fällen zeigen sich Symptome, die mit einer erhöhten metabolischen Rate (Hitzeintoleranz, Schwitzen, Gewichtsverlust) und gesteigerter Glykogenolyse (Hyperglykämie, beeinträchtigte Glukosetoleranz) in Zusammenhang stehen.

Die gleichzeitige Produktion von einem oder mehreren unterschiedlichen Peptiden könnte für die atypischen klinischen Manifestationen (Hyperkalziämie, Cushing-Syndrom etc.) verantwortlich sein. Andere atypische klinische Erscheinungen sind orthostatische Hypotonie, Angina pectoris, idiopathische dilatative Kardiomyopathie, psychiatrische Erkrankungen und viele andere mehr.

Eine Verdachtsdiagnose eines Phäochromozytoms kann auch ohne klinische Symptome, alleine durch das Vorliegen eines genetischen Syndroms gestellt werden, wie zum Beispiel die Neurofibromatose Typ I (Café-au-lait-Flecken, Neurofibrome, Lisch-Knötchen, Hautfleckchen in der Axilla oder Leistengegend), die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (retinale Angiome, zerebelläres Hämangioblastom, epididymales Zystadenom, renale und pankreatische Zysten, pankreatische neuroendokrine Tumoren oder Nierenzellkarzinom), eine multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 2A (medulläres Schilddrüsenkarzinom, Hyperparathyroidismus), MEN Typ 2B (medulläres Schilddrüsenkarzinom, Schleimhaut-Neurome, verdickte Hornhautnerven, intestinale Ganglioneuromatose, marfanoider Körpertyp) oder das familiäre Vorkommen von Phäochromozytomen bzw. Paragangliomen. Zusätzlich hat, wie bereits erwähnt, in den vergangenen 2 Dekaden der weit verbreitete Einsatz von Imaging-Techniken zur zufälligen Entdeckung von adrenalen (oder in manchen Fällen extraadrenalen) Raumforderungen, den so genannten Inzidentalomen, geführt, die meist asymptomatisch oder symptomarme Phäochromozytome sein können.

■ Vom klinischen Verdacht zur Diagnose?

Die Diagnose des Phäochromozytoms ist relativ unkompliziert, vorausgesetzt es wird differenzialdiagnostisch berücksichtigt. Neben Patienten mit typischer Symptomatik wird bei 2 Zustandsbildern der Ruf nach einer spezifischen diagnostischen Untersuchung laut: Personen mit Inzidentalomen und Verwandte von Patienten mit genetischer Prädisposition für Phäochromozytome (siehe unten). Internationale Guidelines empfehlen kein Phäochromozytom-Screening bei Hypertonikern, außer klinische Daten lassen den Verdacht aufkommen [4].

Biochemische Tests

Um die Diagnose zu sichern, ist ein biochemischer Nachweis einer gesteigerten Katecholaminproduktion notwendig. Die Testsensitivität ist von größter Relevanz, da falsch-positive Ergebnisse durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden können, wohingegen falsch-negative Resultate dramatische klinische Konsequenzen haben können. Mehrere unabhängige Studien zeigten, dass die Messung der Plasmaspiegel freier Metanephri- (O-methylierte Metaboliten von Katecholaminen) eine diagnostische Sensitivität von 97–99 % erreicht [5, 6]. Die Messung von fraktionierten Metanephri-

nen im Urin in der 24-h-Harnsammlung ist jedoch vermutlich ähnlich zuverlässig und hat den Vorteil einfacher Verfügbarkeit. Um die Spezifität zu verbessern, ist es notwendig, jegliche pharmakologische Behandlung abzusetzen, die potenziell mit dem biochemischen Assay interferieren könnte. Im Fall von intermittierenden Symptomen (und Katecholaminsekretion) kann die Harnsammlung während oder direkt nach einer Krise hilfreich sein. Von Provokationstests (z. B. Glukagon i.v.) sollte man in der klinischen Praxis aufgrund niedriger Sensitivität und potenziell gefährlicher Blutdruckanstiege absehen [7]. Auf der anderen Seite hat sich der Clonidin-Suppressionstest, der auf die Unterscheidung zwischen neurogen vermitteltem Katecholamin-Anstieg und Katecholamin-Sekretion durch ein Phäochromozytom abzielt, zum Ausschluss der Diagnose als nicht ausreichend zuverlässig erwiesen, außer es wird Plasma-Normetanephrin anstelle von Plasma-Noradrenalin bestimmt [7].

Andere Tests, wie Plasma-Katecholamine, Harn-Vanillinmandelsäure, Plasma-Chromogranin A oder Neuropeptid Y, sind weniger zuverlässig als Plasma- oder Harn-fraktionierte Metanephri-.

Tumorlokalisierung

Die sorgfältige Anamnese gemeinsam mit einer biochemischen Analyse sollte genügend Information zur weiteren Entscheidung der Notwendigkeit einer bildgebenden Diagnostik liefern. Die meisten Phäochromozytome (97–99 %) sind abdominal lokalisiert, während nur 1–3 % thorakal (posteriore Mediastinum) oder zervikal gefunden werden. In > 80 % findet man einen adrenalen Befall, wobei in 5–25 % eine bilaterale Beteiligung vorliegt. Extraadrenale Phäochromozytome sind hauptsächlich pararenal lokalisiert oder in Paragangliomen und können auch multilokulär sein. Auch adrenale und extraadrenale Beteiligungen kommen vor. Zu beachten ist, dass multizentrische Lokalisationen häufiger bei Kindern und genetisch bedingten Syndromen vorkommen.

Die Bildgebung der Wahl stellen die Computer- (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens und Beckens dar [8]; diese Techniken haben eine ähnlich gute Sensitivität (90–100 %) für die Entdeckung adrenaler Phäochromozytome, während das MRT wahrscheinlich besser zur Diagnostik extraadrenaler Tumoren geeignet ist.

Die Spezifität von CT als auch MRT ist niedrig (50–70 %), hauptsächlich wegen des relativ häufigen Vorkommens nicht-katecholaminproduzierender Inzidentalome. Die computertomographische Untersuchung hat den Vorteil einer etwas besseren räumlichen Auflösung, während die MRT besser Phäochromozytome (die auf T2-gewichteten Bildern hyperintens erscheinen) von anderen adrenalen Tumoren unterscheiden kann, die im Vergleich zur Leber isointens sind.

Wenn eine abdominelle Raumforderung gefunden wird, ist der ¹²³I-Meta-Iodo-Benzylguanidin- (MIBG-) Scan immer noch die Methode der Wahl zur Beurteilung eines tatsächlichen Phäochromozytoms und eventueller Metastasen [9]. Die berichtete Sensitivität beträgt 80–95 % und die Spezifität 95–100 %. Im Falle einer szintigraphischen Bestätigung der im CT/MRT bestimmten Lokalisation kann direkt mit dem Ab-

wägen der therapeutischen Optionen begonnen werden. Wenn die ^{123}I -MIBG-Szintigraphie negativ ist, sollte eine Third-line-Diagnoseoption in Betracht gezogen werden, wie z. B. Positronen-Emissionstomographie mit verschiedenen Radionukliden (^{18}F -Fluorodeoxyglukose, ^{18}F -Fluorodopamin und ^{18}F -Fluoro-DOPA) [10] sowie ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie (Octeoscan). Wenn das CT/MRT des Abdomens/Beckens negativ ist, sollte die Imaging-Untersuchung (bevorzugt MRT) auf den ganzen Körper ausgedehnt und mit dem ^{123}I -MIBG-Scan verbunden werden.

Wenn beide Techniken positive Ergebnisse bringen, wird die Diagnose eines extraadrenalen Phäochromozytoms gestellt und die passende Therapie kann geplant werden. Wenn nur der ^{123}I -MIBG-Scan positiv ist, besteht die starke Verdachtsdiagnose eines extraadrenalen Phäochromozytoms, sie muss aber durch eine der oben angeführten Third-line-Diagnosemethoden bestätigt werden. Wenn ^{123}I -MIBG negativ ist, sollten die biochemischen Tests unabhängig vom Ergebnis des CT/MRT wiederholt werden. Falls dabei eine exzessive Katecholamin-Sekretion bestätigt wird, ist eine Third-line-Diagnoseuntersuchung erforderlich.

Ein vereinfachter diagnostischer Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Genetisches Screening

Unserer Ansicht nach ist bei allen diagnostizierten Patienten mit Phäochromozytom ein systematisches Screening für eine genetische Prädisposition obligat. Es gibt viele gute Gründe für diese Empfehlung. Erstens haben viele jüngst veröffentlichte Studien übereinstimmend gezeigt, dass ca. 15–30 % der

Phäochromozytom-Patienten Träger pathogenetischer Mutationen sind [11, 12]. Zusätzlich zu den Mutationen, die in Syndromerkrankungen involviert sind (NF1, VHL und RET für jeweils Neurofibromatose, von-Hippel-Lindau-Erkrankung und MEN-2), haben 3 verschiedene Untereinheiten des Succinat-Dehydrogenase-Komplexes (SDHB, SDHC und SDHD) ein „Succinate Dehydrogenase Complex Assembly Factor 2 (SDHAF2) und erst jüngst das transmembrankodierende Gen TMEM127 Sequenzmutationen gezeigt, die zu Phäochromozytom-Paragangliomen prädisponieren. Zweitens kann die Entdeckung von Mutationen in Genen, die für Syndromerkrankungen verantwortlich sind, zur Diagnose von sonst nicht einmal in Betracht gezogenen konkomitanten Erkrankungen führen. Drittens stellen manche Formen genetisch bedingter Phäochromozytome, besonders mit SDHB-Mutationen assoziierte, ein höheres Risiko für Malignität, Wiederauftreten und/oder Multiplizität dar – Eigenschaften, die zum Zeitpunkt der Diagnose oder beim Follow-up exakt definiert werden sollten. Schlussendlich kann die Entdeckung einer pathogenen Mutation in offensichtlich sporadischen, nicht-syndromischen Phäochromozytom-Patienten zur Identifikation von Verwandten des Patienten führen, die auch diese Mutation aufweisen und von einer subklinischen Erkrankung betroffen sind. Dank eines validierten Algorithmus, der auf eine Kostenminimierung abzielt, kann ein komplettes Screening für die „klassischen“ Gene, die in die Erkrankung involviert sind (RET, VHL, SDHB, SDHC, SDHD) für weniger als 500 durchgeführt werden (und für noch weniger im Fall der Feststellung bei Verwandten).

■ Behandlung

Wenn die Diagnose eines Phäochromozytoms gestellt wird, sollte eine chirurgische Entfernung der Raumforderung(en) durchgeführt werden, außer bestimmte Umstände (kürzlich zurückliegender Myokardinfarkt, Schwangerschaft im 3. Trimester, Begleiterkrankungen, nicht-resektabler maligner Tumor) sprechen dafür, dass der chirurgische Eingriff verschoben werden sollte oder kontraindiziert ist.

In jedem Fall muss eine pharmakologische Behandlung mit einem adrenergen Antagonisten umgehend begonnen werden, um die negativen Effekte der gesteigerten zirkulierenden Katecholamine zu blockieren und das Plasmavolumen wiederherzustellen (beeinträchtigt durch chronische Vasokonstriktion). Der Alphablocker Phenoxybenzamin wird von vielen Autoren immer noch als Mittel der Wahl betrachtet, ist aber in vielen Ländern nicht verfügbar. α 1-selektive Blocker (Prazosin, Doxazosin und ähnliche) sind ebenfalls sehr effektive Substanzen. Betablocker (bevorzugt β 1-selektive) können zur Kontrolle von Tachykardien oder Arrhythmien eingesetzt werden, mit der Gabe darf jedoch erst nach Alphablockern begonnen werden, um eine hypertensive Krise aufgrund des Verlusts der β 2-medierte Vasodilatation zu vermeiden. Wenn adrenerge Antagonisten nicht ausreichen, um den Blutdruck adäquat zu kontrollieren, können andere antihypertensive Substanzen (Kalziumantagonisten) eingesetzt werden. Ein 2-wöchiges Behandlungsintervall reicht gewöhnlich aus, um das mit der Anästhesie und Chirurgie assoziierte Risiko zu minimieren. Je nach klinischen Erfordernissen kann die Behandlung unbegrenzt fortgesetzt werden.

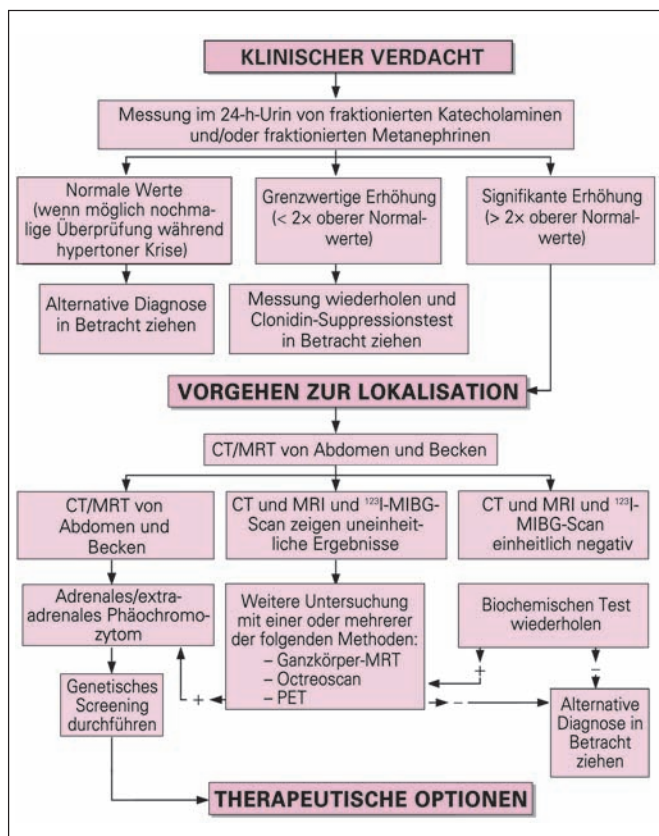


Abbildung 1: Empfohlener Flow Chart zur Diagnose

Die Resektion wurde früher mittels Laparotomie durchgeführt, heutzutage sollte aber die laparoskopische Technik für die meisten Patienten als Methode der Wahl betrachtet werden, sofern keine multiplen, sehr großen oder malignen Phäochromozytome/Paragangliome vorliegen [13]. Der laparoskopische Zugang wurde mit reduzierten perioperativen Schmerzen, einer kürzeren Hospitalisierungsdauer und einer verringerten Inzidenz postoperativer Komplikationen in Verbindung gebracht. Das Management intraoperativer hypertensiver Krisen, von Arrhythmien oder plötzlicher Hypotonie nach der Tumorisolation erfordert ein erfahrenes Anästhesieteam. Die Symptome verschwinden nach der Tumorexzision, insbesondere normalisiert sich der Blutdruck beim Großteil der Patienten, während das Fortbestehen der Hypertonie nach der Operation ein Ausdruck sowohl einer zugrunde liegenden „primären“ Hypertonie als auch einer unvollständigen Tumorentfernung sein kann. In jedem Fall muss die postoperative Kontrolle der Harn- oder Plasma-Metanephrene routinemäßig durchgeführt werden, um die vollständige Tumorexzision sicherzustellen; zusätzlich wird ein jährliches biochemisches Screening (freie Plasmametanephrene oder fraktionierte Metanephrene im Urin) empfohlen, bedingt durch den relativ hohen Prozentsatz eines Rezidivs (ca. 15 %) auch mehrere Jahre nach der Erstdiagnostik. Die perioperative Mortalität sollte < 2–3 % liegen (Daten wurden hauptsächlich in Laparotomieserien gesammelt), das erwartete 5-Jahres-Überleben liegt bei > 95 %.

Maliges Phäochromozytom

Der Anteil des malignen Phäochromozytoms liegt zwischen 5 und 10 %. In diesem Fall beträgt das 5-Jahres-Überleben > 50 %. Extraadrenale Formen sind ca. 4× häufiger malignen Ursprungs. Ein malignes Phäochromozytom ist charakterisiert durch das Vorliegen einer lokalen Invasion des umgebenden Gewebes oder Metastasierung (meist in Knochen, Leber, Lymphknoten und Lunge). Eine Invasion der Tumorkapsel und abnormes Chromatin können aber auch bei benignen Formen gefunden werden. Debulking wird von vielen Experten empfohlen, obwohl bisher Daten für längeres Überleben und/oder Symptomreduktion fehlen [14]. Die Behandlung eines malignen Phäochromozytoms beinhaltet neben antiadrenergen Substanzen die Verabreichung von Chemotherapeutika (ein Cyclophosphamid-Vincristin-Dacarbazin-Schema) und den Einsatz von therapeutischen Dosen von ¹³¹I-MIBG (bis zu 800 mCi und mehr), wenn die Aufnahme des Radioliganden im Tumorgewebe erhalten ist. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass die Kombination dieser beiden Therapieoptionen keine Vorteile bezüglich der Toxizität bringt [14]. Die Gabe von Somatostatin-Analoga könnte einen gewissen Vorteil bei malignen Phäochromozytomen zeigen, die Somatostatin-Rezeptoren exprimieren (positiver ¹¹¹Indium-Octreotid-Scan) sowie ein verwandtes radiotherapeutisches Vorgehen mit dem radioaktiv markierten Somatostatin-Analogen [DOTA-Tyr(3)]-Octreotid (DOTATOC). Eine „targeted therapy“ mit Tyrosinkinasehemmern (Sunitinib, Sorafenib, Imatinib), VEGF-Hemmern (Thalidomid), mTOR-Hemmern (Everolimus) und anderen wird derzeit in kontrollierten Studien evaluiert [14]. In jedem Fall muss sich der Kliniker bewusst sein, dass alle diese Behandlungen bestenfalls palliativ sind und ihr Einsatz unter der Berücksichtigung der Lebensqualität der Patienten in Betracht gezogen werden sollte.

Literatur:

1. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 802–4.
2. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637–44.
3. Manger WM, Gifford RW Jr. The Clinical and Experimental pheochromocytoma. 2nd ed. Blackwell Science, Cambridge, 1996.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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.
5. Lenders JW. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Endocrinol* 2009; 70: 161–5.
6. Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, et al. Diagnostic accuracy of free and total metanephries in plasma and fractionated metanephries in urine of patients with pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 951–60.
7. Lenders JW, Pacak K, Huynh TT, et al. Low sensitivity of glucagon provocative testing for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 238–45.
8. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 587–99.
9. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, et al. 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2596–606.
10. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluoro-dopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4757–67.
11. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al.; Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-like mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459–66.
12. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, et al. Italian Pheochromocytoma/Paraganglioma Network. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1541–7.
13. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2004; 91: 1259–74.
14. Adjallé R, Plouin PF, Pacak K, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2009; 41: 687–96.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie



Lecture Board:

Dr. Michael Burgmann, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael M. Hirschl MSc, Zwettl
Dr. Thomas Sturmberger, Linz



Dr. Michael Burgmann



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Michael M. Hirschl MSc



Dr. Thomas Sturmberger

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR HYPERTONIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte“ publiziert werden.

**Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten
finden Sie in Kürze unter: <http://www.meindfp.at>**

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter: <http://www.meindfp.at>



Anhang

Fragen zum Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten

1. **Paragangliome** (1 Richtige)
 - a) sind ein Synonym für Phäochromozytome
 - b) gehen von neuroendokrinen Zellen in der Nähe vegetativer Ganglien aus
 - c) sind immer katecholaminproduzierend
 - d) entwickeln sich vor allem im höheren Alter
 - c) Kopfschmerz, Palpitationen, Schweißausbrüche
 - d) Tachykardie, Schwitzen, Diarrhö
 - e) Palpitationen, Insomnie, Tenesmen
2. **Eine zuverlässige Schätzung der Inzidenz von Phäochromozytomen geht aus von** (1 Richtige)
 - a) 1/5000 Personen/Jahr
 - b) 1/10.000 Personen/Jahr
 - c) 1/100.000 Personen/Jahr
 - d) 1/500.000 Personen/Jahr
 - e) 1/1.000.000 Personen/Jahr
3. **Als häufigste klinische Präsentation eines Phäochromozytoms gilt das hyperadrenerge Syndrom mit einer persistierenden oder paroxysmalen Hypertonie als Leitsymptom und der klassischen Trias** (1 Richtige)
 - a) Myose, Enophthalmus, Tachykardien
 - b) Polyurie, Hypokaliämie, Kopfschmerz
4. **Die höchste Sensitivität in biochemischen Tests erreicht mit > 90 %** (1 Richtige)
 - a) Metanephrine im Plasma/Harn
 - b) Neuropeptid Y
 - c) Vanillinmandelsäure im Harn
 - d) Chromogranin A im Plasma
 - e) Chromogranin A im Harn
5. **Bei entsprechender Klinik und abdomineller Raumforderung gilt folgende Untersuchung als Bildgebung der Wahl zur Diagnosesicherung und Erkennung möglicher Metastasen** (1 Richtige)
 - a) Computertomographie
 - b) ¹²³I-Meta-Iodo-Benzylguanidin- (MIBG-) Scan
 - c) Magnetresonanztomographie
 - d) Kontrastmittelsonographie
 - e) PET-Scan

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter: <http://www.meindfp.at>



Das interessante Blutdruckprofil: Ideale Blutdruckeinstellung bei einem 81-Jährigen?

J. Slany

Das ambulante 24-Stunden-Profil (Abb. 1) stammt von einem 81-jährigen, sehr gesundheitsbewussten und immer noch sportlich aktiven Arzt unter der nachstehend erwähnten Medikation. Eine Hypertonie ist seit vielen Jahren bekannt und behandelt, bis vor einigen Monaten mit Nomexor 5 mg, Amlodipin 5 mg und Mencord 20 mg; außerdem Crestor, Plavix und Alna retard. Bei regelmäßigen Selbstmessungen immer wieder systolische Werte > 140 (bis maximal 160) mmHg. Deswegen Therapieerweiterung auf Mencord plus 20/12,5 mg. In der Folge Anstieg des Serum-Kreatinins von 0,77 auf 1,05 mg/dl (Abfall der errechneten Clearance von 79 auf 65 ml/Min.) und der Harnsäure von 5,6 auf 9,1 mg/dl. Außerdem ist es in den vergangenen Monaten zu einem Absinken des Hb von 13,7 auf 12,5 mg/dl bei unauffälligen Erythrozytenindizes gekommen. Der Kollege fühlt sich sehr wohl, kommt aber zur Beratung, weil er durch den Abfall seiner Hämoglobinwerte verunsichert ist (Medikamentennebenwirkung?).

■ Kommentar

Die Blutdruckwerte liegen im idealen Bereich. Wieweit diese Idealwerte allerdings für ältere Patienten, insbesondere solche jenseits des 80. Lebensjahres, Gültigkeit besitzen, darf angezweifelt werden. *Post-hoc*-Analysen der großen Medikamentenstudien der vergangenen Jahre zeigen, dass weder bei Patienten mit noch bei solchen ohne Diabetes eine systolische Blutdruckeinstellung < 130 mmHg zu einer Abnahme der kardiovaskulären Morbidität oder Mortalität führt. Zudem weisen diese Studien für > 70 -Jährige eine sehr flache Beziehung zwischen Hochdruckfolgen bei systolischen Druck-

werten zwischen 130 und 150 auf, < 130 eine Zunahme von kardiovaskulären Komplikationen. Querschnitts- und Längsschnittsuntersuchungen zeigen einheitlich, dass im Alter > 80 –85 Jahre die Lebenserwartung bei systolischen Blutdruckwerten (Ordinationsmessungen) > 140 mmHg höher ist als bei tieferen Werten. Weiters gibt es Hinweise, dass sehr tiefe Druckwerte mit einer Abnahme der kognitiven Fähigkeiten und der Nierenfunktion assoziiert sind. Es besteht somit nach der derzeitigen Datenlage keine Sinnhaftigkeit zu einer derart tiefen Blutdrucksenkung, wie sie bei dem Kollegen erreicht wurde, möglicherweise sogar ein erhöhtes Risiko. Sowohl für den Angiotensin-2-Rezeptorblocker als auch für das Thiazid sind Abnahmen des Hämoglobins sowie Anstiege des Serum-Kreatinins bekannt, für das Thiazid außerdem ein Anstieg der Harnsäure.

Es wurde ihm daher vorgeschlagen, Mencord plus und Allopurinol abzusetzen. Zwei Monate später war unter der vorgeschlagenen Therapieänderung das Hb auf 13,4 mg/dl angestiegen, das Serum-Kreatinin betrug nun 0,96 mg/dl und die Harnsäure 6,25 mg/dl. Ein neuerliches ABPM ergab einen 24-Stunden-Mittelwert von 128/66, ein Tagesmittel von 131/67 und Nachtmittel von 120/63 mmHg, somit immer noch ein ausgezeichnetes Blutdruckprofil.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany
A-1090 Wien
Mariannengasse 21
E-Mail: joerg@slany.org

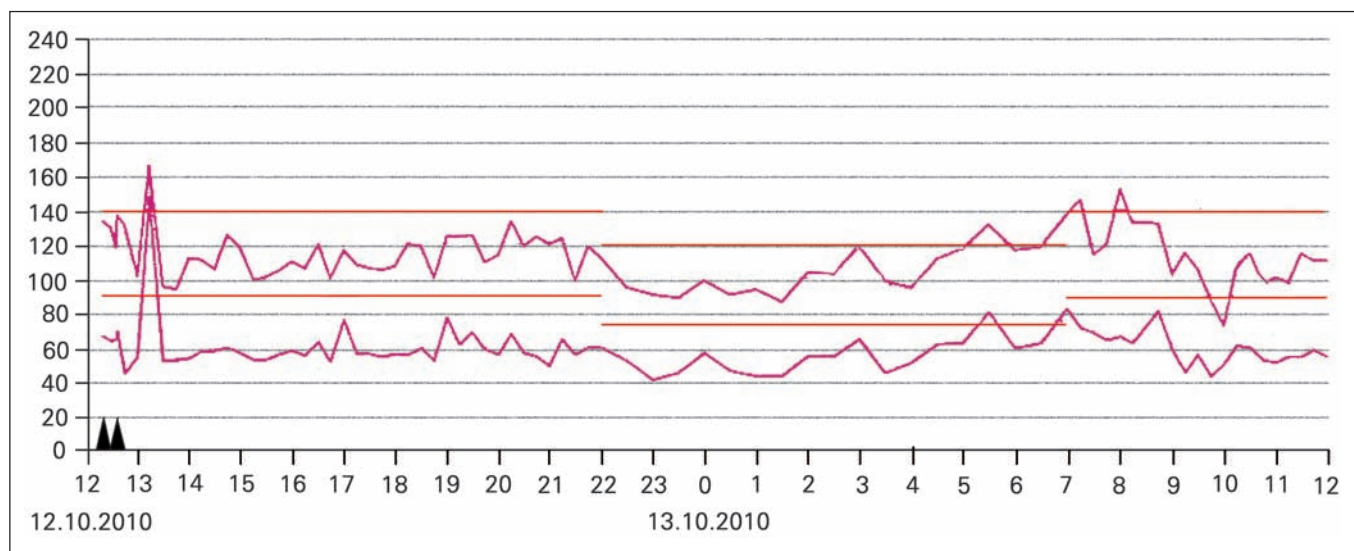


Abbildung 1: 24-Stunden-Mittel 112/59 mmHg, Tagesmittel 115/60 mmHg, Nachtmittel 103/54 mmHg.

Sevikar® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika® 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® 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® 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® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® 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, silizifizierte 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® 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 HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, links-ventrikulärer 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.

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

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 mmHg); 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:** Eisenoxid gelb (E 172), 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

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 β -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 mmHg); 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, Calciumhydrogenphosphat, 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

Männerspezifische Aspekte der Hypertonie*

T. Stefenelli

■ Einleitung

Epidemiologische Untersuchungen zeigen eine geschlechtsabhängig unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der arteriellen Hypertonie in den einzelnen Lebensabschnitten.

Ein erhöhter Blutdruck findet sich im Alter von 35–44 Jahren doppelt so häufig bei Männern, ab dem 45. Lebensjahr nimmt die Inzidenz der Hypertonie bei Frauen deutlich zu und bei der > 65-jährigen Bevölkerung findet sich ein größerer Frauenanteil mit erhöhtem Blutdruck (MONICA-Projekte).

Aufgrund der häufig Jahrzehnte früher einsetzenden Hypertonie bei Männern weisen letztere auch vermehrt Spätkomplikationen auf: 30 Jahre Nachbeobachtung in der Framingham-Studie ergab, dass die Gruppe der > 65-jährigen Männer mit einem systolischen Blutdruck zwischen 140 und 150 mmHg ein vergleichbares kardiovaskuläres Risiko aufweist wie Frauen mit einem systolischen Blutdruck > 180 mmHg [1].

Eine wesentliche Ursache für das unterschiedliche Blutdruckverhalten von prä- bzw. postmenopausalen Frauen und Männern liegt in der Interaktion der Steroidhormone Östrogen und Testosteron mit dem Herz-Kreislauf-System.

■ Östrogen und Blutdruck

Wirkungen der Östrogene auf das Kreislaufsystem inkludieren eine verstärkte Vasodilatation via NO-Freisetzung, eine verminderte Expression von Angiotensin-Converting-Enzym (physiologische ACE-Hemmerwirkung mit verminderter Bildung von Angiotensin II) sowie titerabhängig eine Down-Regulation der β 1-Rezeptoren (betablockerähnliche Wirkung, vor allem während der Schwangerschaft).

Diese gefäßerweiternden hämodynamischen Wirkungen der Östrogene erklären die niedrige Inzidenz der Hypertonie bei Frauen in den fruchtbaren Lebensjahren.

Demgegenüber hat der rasche Abfall der Östrogenproduktion in der Menopause bei vielen Frauen einen Anstieg des Blutdrucks mit der konsekutiv gehäuften Prävalenz von weiblichen Hypertonikern im höheren Lebensabschnitt zur Folge.

■ Testosteron

Das Steroidhormon Testosteron wird aus dem Grundbaustein Cholesterin über Progesterone sowie Androstendione gebildet und mittels des Enzyms Aromatase in Östradiol umgewandelt.

Testosteron ist überwiegend gebunden (freies Testosteron 1–2 %) und unterliegt zyklischen Tagesschwankungen von –35 % des Mittelwerts (7:00 Uhr) bis +20 % des Mittelwerts (20:00 Uhr).

Im Gegensatz zum raschen signifikanten Abfall des Östrogenspiegels in der Menopause sinkt der Testosteronspiegel beim Mann kontinuierlich ab dem 3. Lebensjahrzehnt um jährlich 2 % („male midlife transition“ um das 50. Lebensjahr).

Die überwiegend anabolen Wirkungen des Testosterons auf Muskel- und Knochenmasse, Entwicklung der Lungen und des Herzmuskels sowie Interaktion mit der Gehirnstruktur werden über einen nukleären Androgenrezeptor vermittelt.

Diese mittel- bis längerfristigen Wirkungen benötigen von der Rezeptorbindung bis zur Transkription und Proteinsynthese 40 Minuten bis Stunden.

Neben diesen rezeptorabhängigen Wirkungen existiert eine direkte, schnelle zelluläre Antwort (innerhalb von 20 Minuten), welche vornehmlich die Arterien betrifft und eine Vasodilatation zur Folge hat.

Testosteron: Vasodilatation oder Vasokonstriktion?

Mehrere, überwiegend experimentelle Untersuchungen bzw. Akutinterventionsstudien dokumentierten eine rasche Vasodilatation nach Testosteroninfusion in Koronararterien [2].

Zudem wurde unter Testosterongabe bei Diabetikern und Hypogonadismus eine Abnahme von Zytokinen (IL- β 1, IL-6 und TNF- α) beschrieben [3]. Weiters wurden bei Hypogonadismus 50 % weniger endotheliale Progenitorzellen vorgefunden, deren Zahl sich nach Testosteronsubstitution normalisierte [4].

Dieser überwiegend auf die direkte Akutwirkung des Testosterons zurückzuführenden Vasodilatation bzw. den kardio- protektiven Effekten stehen klinisch die via Testosteronrezeptor vermittelten Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System gegenüber: Im Vergleich von Männern mit angiographisch gesicherten Koronarstenosen gegenüber Männern mit blanden Herzkranzgefäßen zeigten jene mit einer manifesten koronaren Herzkrankheit niedrigere Konzentrationen von zirkulierendem Testosteron [5].

Ein wesentlicher Mechanismus der blutdrucksteigernden Wirkung des Testosterons liegt in der Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im Sinne einer Renin- und ACE-Aktivierung [6, 7].

Eine rezente experimentelle Untersuchung, welche der Frage nachging, warum der Blutdruck bei Männern sensitiver auf

* Extended Abstract zum Vortrag im Rahmen der ÖGH-Jahrestagung am 4. und 5. November 2011, Gmunden.

Kochsalzgabe reagiert als bei postmenopausalen Frauen, konnte eine mit der Entstehung einer Hypertonie parallel einhergehende Nierenschädigung unter kochsalzreicher Diät belegen, bedingt durch eine Stimulation des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems [8].

Weitere Arbeiten zeigten, dass Androgene die konstriktorische Antwort auf Angiotensin II potenziell reversibel über eine verstärkte Expression von Protein-Kinase-C modulieren [9].

Ein weiterer Mechanismus in der Entstehung der Hypertonie bei Männern ist über Testosteronrezeptoren an den Nierentubuli vermittelt: Testosteron erhöht die Zahl der tubulären Natriumpumpen, was zu einer vermehrten Natriumrückresorption und Volumenvermehrung mit konsekutivem Blutdruckanstieg führt [10].

Testosteron und Metabolisches Syndrom

Patienten mit Metabolischem Syndrom unterscheiden sich im Ausmaß des Bauchumfangs und der Hypertriglyzeridämie, der Höhe des HDL-Spiegels und des Blutdruckes sowie der Insulinresistenz [11].

Leptin, welches via Rückmeldung vom Fettgewebe an den Hypothalamus maßgeblich in die Regulierung der Energiezufuhr involviert ist, zeigt eine inverse Beziehung zu den Testosteronspiegeln.

Bei Adipositas finden sich niedrigere Spiegel von freiem Testosteron und Aromatisierung mit konsekutiv verstärkter Umwandlung in Östrogen, andererseits indirekt eine verstärkte Insulinresistenz und in der Folge ein Blutdruckanstieg; Letzterer einerseits durch die verminderte direkte vasodilatierende Insulinwirkung als Folge der Insulinresistenz, andererseits durch die vermehrte reflektorische Katecholaminfreisetzung als Folge des Hyperinsulinismus bedingt.

Die „European Male Aging“-Studie zeigte, dass sekundärer Hypogonadismus in allen Altersabschnitten mit 10–11 % gleich verteilt ist, jedoch bei einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m² 3-fach und bei einem BMI > 30 kg/m² 9-fach erhöht vorgefunden wird [12].

Rezente Auswertungen des „TRIUS Registry“ ergaben, dass ein unbehandelter Hypogonadismus im mittleren Lebensabschnitt eine hohe Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (Rauchen, Metabolisches Syndrom, Dyslipidämie, Hypertonie, KHK) aufweist, welche mit Testosteronspiegeln korrelieren. Es fand sich weiters eine signifikante inverse Korrelation zwischen Testosteron und sexueller Dysfunktion, Nüchtern-Blutzuckerspiegeln, systolischem Blutdruck und dem Body-Mass-Index [13].

Testosteron-Substitution beim Mann

Entsprechend den multiplen Interaktionen von Testosteron wird eine medikamentöse Substitutionstherapie kontroversiell beurteilt.

Eine rezent publizierte Untersuchung [14] warnt vor der unselektiven Testosterongabe. Bei im Mittel 74-jährigen, schwer

adipösen, überwiegend hypertonen Männern mit einem Gesamttestosteronspiegel zwischen 3,5 und 12,1 nmol/l wurde (verglichen mit Placebo-Testosteron) mit dem Ziel getestet, ob durch die anabole Wirkung Arm- und Beinkraft erhöht und die Mobilisierung verbessert werden können. Nach 12 Wochen Therapie hatte die Muskelkraft zwar zugenommen, die Studie musste jedoch aufgrund der schweren Nebenwirkungen im Therapiearm abgebrochen werden: Unter Testosterongabe kam es bei 23 von 106 Patienten zu Kollaps, Arrhythmien, Ödemen, Myokardischämien (1 tödlicher Myokardinfarkt) und/oder Insulten. Demgegenüber traten Nebenwirkungen lediglich bei 5 von 103 Kontrollpersonen auf.

■ Relevanz für die Praxis

Klinisch kann Testosteron eine Hypertrophie induzieren, Arterioskleroseprozesse beschleunigen, ein vaskuläres Remodelling anregen, renale prohypertensive Prozesse via Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in Gang setzen und Hirnareale differenzieren, welche in die Blutdruckregulation involviert sind. Eine unselektive Testosterongabe kann wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden.

Literatur:

1. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *J Hypertens* 1988; 6 (Suppl 1): 3–9.
2. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 1666–70.
3. Corrales JJ, Almeida M, Burgo R, et al. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol* 2006; 189: 595–604.
4. Foresta C, Caretta N, Lana A, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4599–602.
5. English KM, Mandour O, Steeds RP, et al. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 2000; 21: 890–4.
6. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin-angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 672–7.
7. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 687–98.
8. Yanes LL, Sartori-Valinotti JC, Iliescu R, et al. Testosterone-dependent hypertension and upregulation of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F771–F779.
9. Song J, Eyster KM, Kost CK Jr, et al. Involvement of protein kinase C- α 1 in androgen modulation of angiotensin II-renal vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2010; 85: 614–21.
10. Quinkler M, Bujalska IJ, Kaur K, et al. Androgen receptor-mediated regulation of the α -subunit of the epithelial sodium channel in human kidney. *Hypertension* 2005; 46: 787–98.
11. Ninomiya JK, L'italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42–6.
12. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al.; EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1810–8.
13. Miner MM, Khera M, Bhattacharya RK, et al. Baseline data from the TRIUS registry: symptoms and comorbidities of testosterone deficiency. *Postgrad Med* 2011; 123: 17–27.
14. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109–22.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Stefenelli
1. Medizinische Abteilung
Kaiserin-Elisabeth-Spital
A-1150 Wien
Huglgasse 1–3
E-Mail: thomas.stefenelli@wienkav.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Herzfrequenzsenkung und Lebensqualitätsverbesserung beim Hypertoniker

Zehetgruber M. *J Hyperton* 2011; 15: 48–51.

Einleitung

Eine hohe Ruheherzfrequenz geht mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einher. Die mortalitätssenkende Wirkung von Betablockern bei Post-Infarktpatienten ist durch deren herzfrequenzsenkende Eigenschaften zu erklären, von der auch Patienten mit Herzinsuffizienz profitieren.

Eine österreichische Anwendungsbeobachtung, die b.p.m.- („beats per minute“-) Studie, hatte das Ziel, Einblick in den Krankheits- und Therapieverlauf von Patienten zu geben, die an Hypertonie erkrankt sind und eine erhöhte Herzfrequenz aufweisen. Das Ziel bestand darin, zu überprüfen, inwieweit der Einsatz des Betablockers Bisoprolol nach 6 Monaten zu den folgenden Ergebnissen führt: Senkung der Herzfrequenz auf ≤ 80 bpm bei mindestens 60 % der Teilnehmer, Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks und Verbesserung der Lebensqualität.

Studiendesign und Teilnehmer

351 Patienten (52,9 % männlich, 48,1 % weiblich; durchschnittliches Alter: 55,9 Jahre; 51,5 % Nichtraucher, 22 % Ex-Raucher, 26,5 % Raucher) nahmen an dieser nicht-interventionellen Studie teil und wurden vor Studienbeginn bzw. nach 6-monatiger Therapie zu den Teilbereichen Gesundheitsstatus, Veränderung der Lebensqualität und Wirksamkeit und Verträglichkeit des Betablockers untersucht/befragt.

Zu Studienbeginn hatten 15,7 % keine antihypertensive Therapie, 84,3 % erhielten ≥ 1 Antihypertensivum (ACE-Hemmer [50,7 %], Diuretika [25,1 %], Kalziumantagonisten [23,9 %] und Betablocker [18,5 %]).

25,9 % gaben keine Begleiterkrankungen an, 74,1 % hatten ≥ 1 andere Erkrankung (koronare Herzkrankheit [35,9 %], D. mellitus [25,6 %], St. p. Myokardinfarkt [12 %] und St. p. Schlaganfall [5,4 %]).

Blutdruckwerte und Herzfrequenz wurden mindestens 2×, idealerweise 4× täglich in Heimmessung erhoben.

Die Erhebung der Lebensqualität wurde unter Verwendung von standardisierten Fragen (SF-8 Short Form Health Survey) durchgeführt.

Therapieschema

Zu Studienbeginn wurden 68,5 % der Patienten auf 5 mg, 13,6 % auf 10 mg Bisoprolol und 13 % auf die Kombination von 5 mg Bisoprolol mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid eingestellt. Am Ende der Studie hatten sich diese Prozentsätze etwas verschoben und betrugen 50,8 %, 24,4 % und 21,3 %.

Senkung von Herzfrequenz und Blutdruck

Bei der Einstellungsuntersuchung wiesen 34 % der Patienten eine HF ≤ 80 bpm auf. Der Mittelwert betrug 86,1 bpm. Der Prozentsatz der Patienten, die eine HF ≤ 80 bpm aufwiesen, steigerte sich nach einem Monat auf 75 %, nach 3 Monaten auf 86 % und lag bei der Abschlussuntersuchung bei 87,9 %, mit einer durchschnittlichen HF von 70,8 bpm.

Eine Senkung des Blutdrucks wurde als Reduktion des Drucks um 5 mmHg definiert. Der systolische Druck sank bei 91,8 %, der diastolische Druck bei 82,6 % der Teilnehmer. 78,8 % der Patienten hatten sowohl eine Reduktion des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks. Einen systolischen RR < 140 mmHg wiesen zu Studienbeginn nur 11,2 % auf, während es zu Studienende 71 % waren. Beim diastolischen RR betrugen diese Werte 30,9 % bzw. 89,6 %. Der Blutdruck-Mittelwert lag am Anfang bei 154/92 mmHg, am Ende bei 132/80 mmHg.

Veränderungen der Lebensqualität

61,6 % der Befragten gaben an, sich nach 6 Monaten Therapie mit Bisoprolol „viel besser“ zu fühlen, bei 36,9 % war der Zustand „gleich“, nur 1,5 % gaben eine Verschlechterung an.

Hinsichtlich der körperlichen Aktivitäten waren zu Studienbeginn 21,2 % gar nicht, 24,9 % wenig, 40 % etwas und 13,9 % stark eingeschränkt. Die entsprechenden Zahlen zu Studienende waren 46 %, 30,3 %, 19,9 % und 3,9 %. Bildet man eine Punktezahl anhand aller Antworten, so ergab sich zu Beginn ein durchschnittlicher Lebensqualitäts-Score von 19,8, welcher am Ende bei 23,5 lag.

78,4 % der Befragten gaben eine gesteigerte Lebensqualität an, 16,9 % sagten, diese sei gleich geblieben, und nur 4,7 % sprachen von einer Verschlechterung. Nahezu alle Patienten (98,5 %) blieben ohne Nebenwirkungen.

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: C09BB06. **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** FERRER INTERNACIONAL S.A., Gran Vía de Carlos III, 94, 08028 Barcelona (Spanien). **Stand der Fachkurzinformation:** Februar 2011

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.



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, 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.



Bezeichnung: Losartan MSD 12,5 mg, 50 mg, 100 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Losartan MSD 12,5 mg Tablette enthält 12,5 mg Losartan-Kalium. Jede Losartan MSD 50 mg Tablette enthält 50 mg Losartan-Kalium. Jede Losartan MSD 100 mg Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Jede Losartan MSD 12,5 mg Tablette enthält 25,25 mg Lactose-Monohydrat. Jede Losartan MSD 50 mg Tablette enthält 25,5 mg Lactose-Monohydrat. Jede Losartan MSD 100 mg Tablette enthält 51,0 mg Lactose-Monohydrat. Mikrokristalline Cellulose (E460); Lactose-Monohydrat; vorverkleisterte Maisstärke; Magnesiumstearat (E572); Hydroxypropylcellulose (E463); Hypromellose (E464). Losartan MSD 12,5 mg, 50 mg und 100 mg Tabletten enthalten Kalium in den folgenden Mengen: 1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) bzw. 8,48 mg (0,216 mEq). Losartan MSD 12,5 mg Tabletten enthalten auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171), Indigokarmin-Aluminiumsalz (E 132). Losartan MSD 50 mg Tabletten enthalten auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171). Losartan MSD 100 mg Tabletten enthalten auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. Behandlung einer Nierenerkrankung bei erwachsenen 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 erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotensin-Converting-Enzyme“ (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 ≤ 40 % aufweisen sowie unter einer etablierten Herzinsuffizienztherapie klinisch stabil sein. Reduktion des Schlaganfallrisikos bei erwachsenen hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft. Schwere Einschränkung der Leberfunktion. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Am Euro Platz 2; 1120 Wien; E-Mail: msd-medizin@merck.com. **Stand der Information:** Oktober 2011. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein, ATC-Code: C09CA01

Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.



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 m² 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.



Losartan MSD ersetzt seit 1. Jänner 2012 Cosaar® in der Grünen Box!

Cosaar®, Cosaar Plus® und Forzaar® werden zwar seit Anfang 2012 nicht mehr erstattet, mit Losartan MSD bzw. Losartan HCT/MSD ist die bewährte Originalsubstanz von MSD aber weiterhin im Grünen Bereich des Erstattungskodex frei verschreibbar – ohne IND! Hypertoniepatienten können sofort auf Losartan MSD eingestellt werden. Es muss keine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit vorliegen!

Mit Losartan MSD steht ein originales A2A-Monopräparat in 50-mg- und 100-mg-Dosierungen zu einem sehr attraktiven Preis in der Grünen Box IND-frei zur Verfügung.

Losartan MSD ist in folgenden Indikationen zugelassen: essenzielle Hypertonie, „second line“ bei Herzinsuffizienz, Schlaganfallrisikoreduktion bei Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie sowie als Teil eines Therapieregimes von diabetischen Patienten mit Hypertonie und Nierenerkrankung [1]. Für Losartan MSD liegen Sicherheitsdaten aus über 10 Jahren klinischer Erfahrung vor. Darüber hinaus ist Losartan MSD aufgrund eines eigenen Studienprogramms auch für Kinder

ab 6 Jahre in der Behandlung der essenziellen Hypertonie indiziert. Losartan MSD ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft sowie bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion [1]. Sollten die Blutdruckzielwerte mit Losartan MSD nicht erreicht werden, stehen Kombinationen mit dem Diuretikum HCT als Losartan HCT/MSD 50/12,5 mg und Losartan HCT/MSD 100/25 mg zur Verfügung. Mit Oktober 2011 wurden Losartan MSD und Losartan HCT/MSD nochmals preisgesenkt!

Quelle:

1. Fachinformation Losartan MSD (Stand: Oktober 2011).

Weitere Informationen:



MSD Ges. m. b H.
Mag. Andreas Brünner
A-1120 Wien
Am Europlatz 2
Europlaza-Gebäude G, 5. Stock
Tel.: +43/1/26044-0
Fax: +43/1/26044-444
E-Mail: andreas.bruenner@merck.com



Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation! Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite.

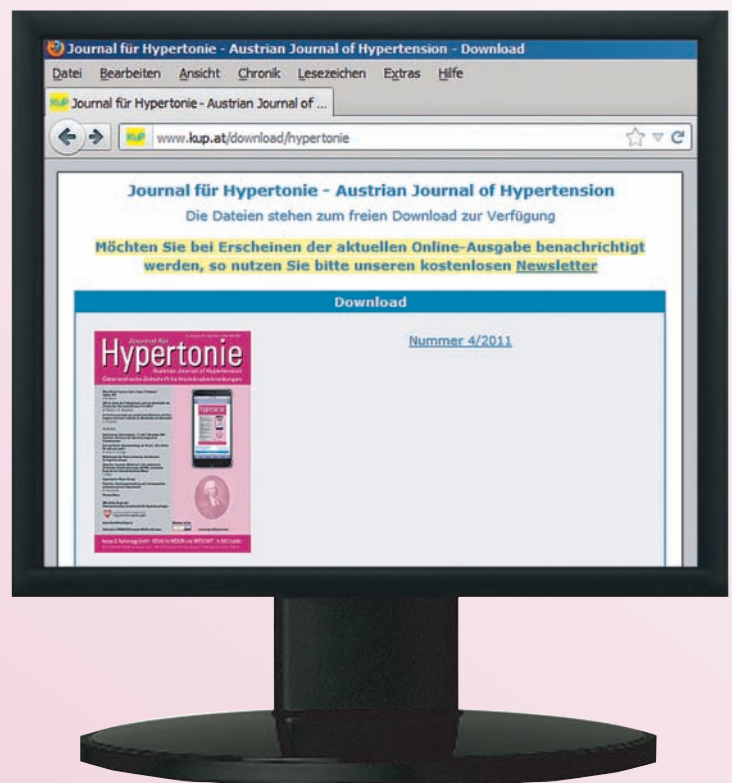
01-13-CARD-1023513-0000,
Erstellungsdatum: Jänner 2012

NEU: Sammeln Sie Ihr Ausgabe für

**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



**Erhältlich:
Krause & Pachernegg
Mozartgasse 10
A-3003 Gablitz
per Post**

**Erhältlich:
[www.kup.at/
download/hypertonie](http://www.kup.at/download/hypertonie)
(Passwort, Benutzername: hypertonie)
per Download**

elektronisches Archiv – Ausgabe!

NEU:
PDFs mit
eingebetteten
Videosequenzen



Die komplette aktuelle Ausgabe
in einer Datei zum Download
und Abspeichern.



3-fache Power gegen Hypertonie!

Stärke, Ausdauer **PLUS** Verträglichkeit.

