

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Relevance of Baroreflex Sensitivity in Hypertensives after Ischemic Stroke

D. Čelovská, J. Staško, J. Gonsorčík, A. Dukát

Sympathoadrenal Reactivity to Stress as a Predictor of Cardiovascular Risk Factors

A. Flaa, M. Rostrup, S. E. Kjeldsen

Epistaxis und Hypertonie: Henne oder Ei?

R. R. Wenzel, O. Paljakka, M. Q. Wenzel

RUBRIKEN

Buchbesprechung

Arzt und Recht: Interessenkonflikte in der Medizin

M. Ploier

ESH-Newsletter: Kardiovaskuläres Risikoprofil und antihypertensive Behandlung

M. H. Olsen, E. Prescott, P. Nilsson, R. Cifkova



Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

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

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*

CO-11/10-CMC-23-D * Quellen: Willenheimer R, Erdmann E. Eur Heart J Suppl. 2009;11:A1-2. Cruickshank JM. Int J Cardiol. 2007;120:10-27. Fachkurzinformation siehe Seite 38, 39

Inhalt

Editorial	
J. Slany	5
Relevance of Baroreflex Sensitivity in Hypertensives after Ischemic Stroke	
D. Čelovská, J. Staško, J. Gonsorčík, A. Dukát	7
Sympathoadrenal Reactivity to Stress as a Predictor of Cardiovascular Risk Factors	
A. Flaa, M. Rostrup, S. E. Kjeldsen	13
Epistaxis und Hypertonie: Henne oder Ei?	
R. R. Wenzel, O. Paljakka, M. Q. Wenzel	20
RUBRIKEN	
Buchbesprechung	26
Arzt und Recht	
Interessenkonflikte in der Medizin	
M. Ploier	27
European Society of Hypertension Scientific Newsletter	
Kardiovaskuläres Risikoprofil und antihypertensive Behandlung	
M. H. Olsen, E. Prescott, P. Nilsson, R. Cifkova	30
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)	34
Pharma-News	38
Impressum	29
Titelbild: Epistaxis und Hypertonie: Henne oder Ei? Aus: R. R. Wenzel, O. Paljakka, M. Q. Wenzel: „Nasenbluten“ im Alltag, S. 21, 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!





*dual & stoffwechselneutral
ins Blutdruckziel* 

Cenipres®
1 Tablette täglich  gegen Hypertonie



 Gebro Pharma

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

der Schwerpunkt dieser Ausgabe liegt auf Beziehungen des vegetativen Nervensystems, vordergründig des Sympathikus, zu Blutdruck bzw. Hochdruck. Baroreflexmechanismen halten über eine vegetative Tonusänderung Blutdruck und Herzfrequenz kurzfristig möglichst konstant. Ist die Baroreflektoraktivität herabgesetzt, können Schwankungen von Blutdruck oder Herzfrequenz weniger gut gedämpft werden. Störungen der Baroreflektoraktivität spielen in der Genese der Hypertonie wahrscheinlich eine wichtige Rolle. Assoziationen mit Adipositas, Diabetes, links-ventrikulärer Dysfunktion, anderen Organschäden und diversen Folge- und Begleiterkrankungen wurden beschrieben. Die Bestimmung der Barorezeptoraktivität könnte bei Hochdruckkranken aufgrund entsprechender Studien als einfach erfassbarer nicht-invasiver Prognoseparameter verwendet werden. Wohl wegen der zurzeit noch eingeschränkten Datenlage gibt es aber keine diesbezügliche offizielle Empfehlung, etwa der ESH.

Celovská von der Comenius-Universität in Bratislava und Mitarbeiter zeigen in diesem Heft, dass nach einem länger zurückliegenden Schlaganfall die Baroreflektoraktivität stärker als bei Hochdruckkranken ohne Insultanamnese gestört ist und dies auch mit einer stärker ausgeprägten Arteriosklerose der Karotis assoziiert ist.

Der Beitrag von **Flaa, Rostrup** und **Kjeldsen** befasst sich mit einem anderen Aspekt des vegetativen Nervensystems. Sie zeigen, dass die Reaktivität des sympathischen Nervensystems nicht nur eine Beziehung zum Blutdruck bzw. bei normotensiven jungen Männern zur Entwicklung einer Hypertonie aufweist, sondern auch zu einer Reihe von metabolischen Risikofaktoren.

Wenzel aus Zell am See hat, ausgehend von seinen Beobachtungen, dass viele Patienten, die mit Epistaxis und einer hypertensiven Entgleisung die Notfallambulanz aufsuchen, keine Hypertonie haben, die Mühe einer eingehenden Literaturrecherche zum Thema auf sich genommen. Tatsächlich ist es offenbar so, dass die Frage, ob „zuerst Henne oder zuerst Ei“ war, im Einzelfall kaum zu beantworten ist. Für die Mehrzahl der Fälle gilt, dass Epistaxis über eine angstbedingte sympathische Aktivierung nicht nur bei Hypertonikern, sondern auch bei Normotensiven den Blutdruck steigert, in anderen Fällen eine Neigung zu Nasenbluten durchaus durch hypertoniebedingte Gefäßalterationen der Nasenschleimhaut verstärkt wird. Wiederholte Epistaxis sollte jedenfalls immer Anlass zu einer Blutdruckdiagnostik im blutungsfreien Intervall sein.

Riva-Rocci erkannte die Mitte des Oberarms als die für die Blutdruckmessung am besten geeignete Stelle. Die Ausdehnung des zur Kompression verwendeten Fahrradschlauches begrenzte er durch ein Lederband. Von Recklinghausen realisierte schon 1901, also 5 Jahre nach der Publikation von R-R, dass der nur 4,4 cm breite Fahrradschlauch für eine korrekte Messung zu schmal war und empfahl eine 12 cm breite Manschette, wie sie heute noch als Standard verwendet wird. R-R arbeitete Zeit seines Lebens an Verbesserungen seiner Methode.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

J. Slany

joerg@slany.org



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 Hitzenberger, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gert Johann Mayer, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans Joachim Nesser, Linz
Dr. Paul Pavcek, Weiz

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



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

*ND 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.

Relevance of Baroreflex Sensitivity in Hypertensives after Ischemic Stroke

D. Čelovská¹, J. Staško², J. Gonsorčík³, A. Dukát¹

Abstract: *Objective:* Impaired baroreflex sensitivity (BRS) is a non-invasive marker of autonomic dysfunction which has been observed in acute stroke and is associated with a higher risk of long-term poststroke mortality and disability. The aim of the present study was to evaluate the clinical significance of baroreflex sensitivity in hypertensives ≥ 6 months after ischemic stroke onset.

Design: A total of 26 hypertensive patients (66 ± 10 years of age, 11 female/15 male) with a history of the first-ever ischemic stroke, which was neuroradiologically confirmed, were studied. They were compared to 30 hypertensive patients without a history of any cardiovascular event of similar age and sex. The relationship between baroreflex sensitivity and blood pressure in hypertensives with stroke in comparison to a group of stroke-free control patients was evaluated.

Method: BRS expressed in ms/mmHg or in Hz/mmHg (BRSf) was determined by the sequence and spectral method: a 5-minute non-invasive beat-to-beat recording of blood pressure and RR interval by means of a Collin CBM-7000 monitor, controlled breathing at a frequency of 0.1 Hz. Carotid intima-media thickness (IMT) was determined using ultrasonography.

Results: A significantly negative correlation between BRS and systolic blood pressure was present ($p < 0.001$). BRS values obtained by the spectral method (BRS spect) and sequence method (BRS seq) in hypertensives with stroke were significantly lower even ≥ 6 months after stroke

onset compared to stroke-free control patients (BRS spect $p = 0.0237$, BRSf spect $p = 0.0285$, BRS seq $p = 0.0532$, BRSf seq $p = 0.0273$). Significantly reduced BRS in hypertensives with stroke was associated with greater carotid IMT and bilateral carotid atherosclerosis.

Conclusion: Examination of baroreflex sensitivity as a marker of autonomic dysfunction along with global cardiovascular risk stratification of post-stroke hypertensives, especially with measuring carotid intima media thickness, seems to be a method for identifying patients at high residual cardiovascular risk.

Key words: baroreflex sensitivity, autonomic nervous system, blood pressure, arterial hypertension, stroke

Kurzfassung: Klinischer Stellenwert der Baroreflexsensitivität (BRS) bei hypertensiven Schlaganfallpatienten. *Hintergrund und Ziele:* Die gestörte Baroreflexsensitivität (BRS) ist ein Marker der frühen autonomen Dysfunktion. Sie spielt in der Langzeitperspektive eine wichtige Rolle bei der Zielorganschädigung bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Unser Ziel war, die klinische Bedeutung der spontanen Baroreflexsensitivität bei hypertensiven Schlaganfallpatienten zu studieren.

Method: Insgesamt wurden 26 hypertensive Patienten (66 ± 10 Jahre; 11 Frauen, 15 Männer) studiert, die den ersten ischämischen, neuroradio-

logisch bestätigten Schlaganfall erlitten hatten. Diese wurden mit 30 hypertensiven Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis mit ähnlichem Alter und Geschlecht verglichen. Die BRS wurde durch die Sequenz- und spektrale Methoden gemessen.

Ergebnisse: Der BRS-Wert war bei allen Patienten mit essenzieller Hypertonie gestört. Es wurde festgestellt, dass der Wert der spontanen BRS bedeutend niedriger bei hypertensiven Schlaganfallpatienten war als bei den Patienten ohne Schlaganfall. Die größte Senkung in den BRS-Werten fand sich bei hypertensiven Schlaganfallpatienten mit Metabolischem Syndrom, deren Prognose schlechter war als bei den übrigen Patienten. Die Beziehung zwischen dem BRS-Wert und Alter wurde als indirekt eingeschätzt.

Schlussfolgerung: Die BRS ist eine klinisch applicable Methode zur Bewertung der Dysfunktion des autonomen Nervensystems. Es wurde festgestellt, dass die BRS bei Schlaganfallpatienten mit essenzieller Hypertonie stärker beeinträchtigt war als bei Patienten ohne Schlaganfall. Hypertensive Schlaganfallpatienten mit Anzeichen des Metabolischen Syndroms hatten BRS-Werte < 3 ms/mmHg. Die Untersuchung der Baroreflexsensitivität ist die Methode der Wahl zur Identifikation von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. **J Hypertonie 2012; 16 (2): 7–11.**

Schlüsselwörter: Baroreflexsensitivität, autonomes Nervensystem, Blutdruck, arterielle Hypertonie, Schlaganfall

Background

The baroreflex is one of the most important physiological mechanisms controlling blood pressure (BP) homeostasis [1, 2]. It is considered a blood pressure buffer system for damping short-term variations of arterial pressure [1]. It has always been thought that baroreceptors are of minor importance in “chronic” hypertension because of a complete resetting to any new mean arterial pressure level [3]. However, the current role of arterial baroreceptors in hypertension is being reviewed [3, 4]. Impaired baroreflex function is associated with a shift in autonomic balance towards sympathetic dominance, which may play an important role in the long-term development of arterial hypertension and subsequent target organ damage [5,

6]. Blood pressure is one of the most powerful determinants of stroke, but not the only one. The function of arterial baroreflex seems to be another important process in the regulation of cardiovascular function [7, 8]. Approximately 15 million people are affected by stroke annually, of whom one third die and another third are permanently disabled [7]. Satisfactory blood pressure control has always been the aim of clinicians to reduce morbidity and mortality associated with stroke. Currently, much interest is being paid to the interaction between autonomic dysfunction and global cardiovascular risk. The baroreflex system exhibits a degree of tonic negative feedback by aortic-carotid and cardiopulmonary baroreceptors that normally acts to oppose increases in BP by inhibiting the sympathetic nervous system [1, 6]. The baroreceptors regulate BP by means of a vagal component that reduces the heart rate or, alternatively, by an adrenergic component increasing peripheral resistance [9]. BRS is quantified in ms of the RR interval duration to each mmHg of arterial pressure [6]. The normal value is about 15 ms/mmHg [6].

Impaired BRS is a non-invasive marker of autonomic dysfunction which has been observed in acute stroke and is associated with a higher risk of long-term post-stroke mortality

Received on December 22, 2011; accepted after revision on February 24, 2012; Pre-Publishing Online on April 3, 2012

From the ¹2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava; ²Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Disease, Prešov; ³Department of Cardiology, East Slovak Institute of Cardiovascular Disease, Pavol Jozef Šafárik University of Košice, Slovak Republic

Correspondence to: Dr. med. Denisa Čelovská, PhD, 2nd Department of Internal Medicine Faculty of Medicine, Comenius University, SK-81369 Bratislava, Mickiewiczova 13; E-mail: denisa.celovska@gmail.com

and disability [8, 10]. Mechanisms and effects of blood pressure dysregulation in stroke are not fully elucidated. Impaired cardiac BRS may be due to impaired central processing of baroreceptor information following stroke or reduced baroreceptor activity due to increased large-artery stiffness [11]. However, it is not clear if the impaired acute stroke BRS persists.

The aim of the present study was to evaluate the clinical significance of baroreflex sensitivity in hypertensives ≥ 6 months after ischemic stroke onset.

Patients and Methods

A total of 26 hypertensive patients (11 female/15 male, 66 ± 10 years of age) with a history of the first-ever ischemic stroke (6–24 months after stroke onset), which was neuroradiologically confirmed (CT, NMR), were studied. These were compared to 30 hypertensive patients (13 female/17 male, age 65 ± 6 years) without a history of any cardiovascular event. Stroke patients had a higher Body Mass Index (32.0 ± 3.5 kg/m² vs 28.5 ± 3.2 kg/m²), impaired glucose tolerance (34.6 % vs 13.3 %), and lower HDL cholesterol levels (0.80 ± 0.30 vs 1.54 ± 0.25 mmol/l) in comparison to stroke-free patients (Table 1). Patients with stroke suffered more frequently from arrhythmias (paroxysmal atrial fibrillation) in the history (23.0 % vs 3.3 %) in comparison to patients without stroke. The relationship between baroreflex sensitivity (BRS) and blood pressure in hypertensives with stroke in comparison with a group of stroke-free control patients was evaluated.

All subjects were examined according to a standardized protocol. Patients were on standard antihypertensive and hypolipidemic (statin) therapy. These included calcium channel blockers ($n = 26$), beta-blockers ($n = 32$), angiotensin-converting enzyme inhibitors/AT₁ blockers ($n = 41$), diuretics ($n = 14$), central antihypertensive agents ($n = 7$), statins ($n = 38$), and acetylsalicylic acid ($n = 28$) (Table 2). Exclusion criteria comprised the following: atrial fibrillation, recordings of > 5 ectopics per minute and other cardiac arrhythmias, present-day mean systolic BP > 160 mmHg or diastolic BP > 100 mmHg, acute myocardial infarction, history and evidence of left-ventricular dysfunction, unstable angina, renal

function impairment (creatinine > 200 μ mol/l), age < 18 years old, non-cooperative patient, end-stage diseases or another chronic disease that may influence autonomic nervous system, such as long-lasting diabetes mellitus. All subjects had a history of arterial hypertension and were in sinus rhythm. They were hemodynamically stable and independent in their daily living activities. All subjects gave their informed written consent and the local ethics committee approved the study.

Patients were asked to avoid alcohol, caffeine, and nicotine 1 day prior to the procedure. The examination was performed in a quiet room at a constant temperature with subdued light. Subjects lay in supine position on a couch with their heads propped up. BP was measured continuously by the non-invasive BP monitor (COLLIN CBM 7000, Japan) with the appropriately sized cuff applied to the wrists. The cuff was maintained at heart level. Control BP was measured in the brachial artery on the other arm using the auscultatory technique. Three surface electrocardiographic chest leads were attached for continuous ECG monitoring.

After 15 minutes of rest and after achieving satisfactory BP and ECG signal and the stabilization of BP at the same level, a phase of first recording followed. A special sensor (COLLIN CBM 7000, Japan) was placed around the wrist where the radial artery is maximally pulsatile for beat-to-beat, indirect, continuous 5-min blood pressure recordings and heart rate measurements. Subjects were asked to maintain a respiratory rate of 17–20 breaths per minute. They were allowed to adjust the tidal volume for their own comfort. Breathing was synchronized by a metronome at 0.33 Hz. Three consecutive 5-minute recordings of BP and inter-beat interval (IBI) were obtained. In each subject, the arithmetic average of 3 recordings was calculated. IBI and BP were recorded simultaneously to a computer with an analogue-digital converter. Data were analysed using a specially designed software.

BRS expressed in ms/mmHg or in Hz/mmHg (BRSf) was determined by the sequence (BRS seq) and spectral method using a protocol of controlled breathing (BRS spect) at a frequency of 0.1 Hz. A five-minute, non-invasive, beat-to-beat recording of blood pressure and RR interval changes were analyzed by means of a Collin CBM-7000 monitor. The BRSf index was calculated on the basis of the instantaneous value of IBI measured beat-by-beat. Index BRSf expressed in Hz/mmHg

Table 1. Comparison of patient clinical characteristics according to the presence or absence of stroke.

	Hypertension + stroke	Hypertension	p
n	26	30	–
Male/female	15/11	17/13	ns
Age (years)	66 ± 10	65 ± 6	ns
BMI (kg/m ²)	32.0 ± 3.5	28.5 ± 3.2	< 0.05
Impaired glucose tolerance	9 (34.6 %)	4 (13.3 %)	< 0.05
Total cholesterol (mmol/l)	4.43 ± 1.36	4.94 ± 1.20	ns
LDL cholesterol	3.40 ± 0.45	3.25 ± 0.24	ns
HDL cholesterol	0.80 ± 0.30	1.54 ± 0.25	< 0.05
Triglycerides	2.35 ± 1.60	2.15 ± 1.45	ns

Values are presented as mean $\pm$ SD, category variables in percentage, statistical analysis by ANOVA. ns: not significant

Table 2. Comparison of medical therapy in hypertensive patients with stroke and hypertensive patients.

	Hypertension + stroke		Hypertension	
n	26		30	
Drug	Yes	No	Yes	No
Calcium blockers	12	14	14	16
Beta-blockers	14	12	18	12
ACEI/AT ₁ blockers	19	7	22	8
Diuretics	8	18	6	24
Central antihypertensive agents	3	23	4	26
Statins	18	8	20	10
Acetylsalicylic acid/clopidogrel	22	4	14	16

is less dependent on pulse interval changes than BRS [12]. The BRS seq was assessed by analysing the slopes of spontaneously occurring sequences of ≥ 3 consecutive beats in which systolic BP and IBI of the following beat increased or decreased in the same direction in a linear fashion.

Duplex ultrasonographic examination of the carotid wall and intima media thickness (IMT) expressed as the mean of the maxima at 4 sites of both common carotid artery and carotid bulb were performed in all patients. Carotid atherosclerosis (CA) was graded using duplex ultrasonography. Carotid stenoses $\geq 50\%$ or the presence of severe atheroma were considered as CA.

Statistics

Data were analysed using the Scope Win 95 software. Statistical data were expressed as mean $\pm$ SD, category variables in percentage. Comparisons between data obtained in different groups were made by analysis of variance (ANOVA) and Mann-Whitney U test for BRS and CA. Antihypertensive medications and statins were not excluded, therefore they were considered to be another variable. A p value < 0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel and GNU Octave 2.1.73.

Results

A significantly negative correlation between spontaneous BRS and systolic BP was present ($r = -0.52$; $p < 0.001$). Blood pressure amplitudes in hypertensives with stroke were significantly higher than in hypertensives without stroke (Table 3). Essential hypertension was associated with decreased BRS/BRSf (Table 4) and the higher the grade of hypertension present the lower the BRS/BRSf values found ($p = 0.0012/p = 0.0015$). The most evident decline in BRS/BRSf was in grade 3 of arterial hypertension, especially in patients with target organ damage such as stroke. The value of spontaneous BRS was lower in stroke hypertensive patients than in stroke-free hypertensive controls: BRS obtained by the spectral method (BRS spect) was 4.0 ± 2.2 vs 6.4 ± 3.5 ms/mmHg ($p = 0.0237$) or BRS obtained by the sequence method (BRS seq) was 5.9 ± 3.0 vs 8.4 ± 6.4 ms/mmHg ($p = 0.0532$). We also revealed a significant BRSf decrease in hypertensives with stroke (BRSf

Table 3. Differences between parameters in hypertensives and hypertensives with stroke.

Parameter	Hypertensives	Hypertensives with stroke	p
n	30	26	–
Systolic/diastolic blood pressure (mmHg)	127/81 $\pm$ 13/9	139/85 $\pm$ 10/7	0.0417/0.0911 (ns)
Pulse pressure (mmHg)	46 $\pm$ 4	54 $\pm$ 3	< 0.05
IMT CC (mm)	0.7625	1.0975	< 0.05
Inter-beat-interval (ms)	834 $\pm$ 126	816 $\pm$ 157	0.0451
BRS seq (ms/mmHg)	8.4 $\pm$ 6.4	5.9 $\pm$ 3.0	0.0532 (ns)
BRSf seq (Hz/mmHg)	0.0083 $\pm$ 0.0045	0.0055 $\pm$ 0.0030	0.0273
BRS spect (ms/mmHg)	6.4 $\pm$ 3.5	4.0 $\pm$ 2.2	0.0237
BRSf spect (Hz/mmHg)	0.0090 $\pm$ 0.0047	0.0064 $\pm$ 0.0022	0.0285

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation. BRS seq: baroreflex sensitivity values obtained by sequence method (ms/mmHg); BRS spect: baroreflex sensitivity values obtained by spectral method (ms/mmHg); BRSf seq: baroreflex sensitivity obtained by sequence method (Hz/mmHg); BRSf spect: baroreflex sensitivity obtained by spectral method (Hz/mmHg); IMT CC: intima media thickness of common carotid (mm), statistical analysis by ANOVA; ns: not significant

spect $p = 0.0285$; BRSf seq $p = 0.0273$). The differences between baroreflex sensitivity parameters (BRS and BRSf) in hypertensives and hypertensives with stroke are presented in Table 3. The coincidence of arterial hypertension, metabolic syndrome (presence of essential hypertension, impaired glucose tolerance, abnormal lipoprotein metabolism, and central obesity), and stroke is associated with extremely high cardiovascular risk. All 5 patients with these criteria had BRS values < 3 ms/mmHg, higher grades of disability, and 2 of them died within one year. A clinically noticeable difference in gender was not shown in BRS values. An inverse relationship between age and BRS has been demonstrated ($r = -0.34$; $p < 0.05$).

BRS was significantly reduced in bi- and unilateral carotid atherosclerosis (CA; $p < 0.05$) in comparison with no CA (Ta-

Table 4. Baroreflex sensitivity values obtained by both sequence and spectral methods based on the grade of arterial hypertension.

Arterial hypertension category	n	%	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	BRS seq vs BRS spect (ms/mmHg)	BRSf seq vs BRSf spect (Hz/mmHg)
Grade 1	5	8.92 %	140–59	90–99	8.4 $\pm$ 3.0 vs 9.5 $\pm$ 4.0	0.0082 $\pm$ 0.0040 vs 0.0090 $\pm$ 0.0035
Grade 2	22	39.28 %	160–79	100–109	7.2 $\pm$ 6.9 vs 8.4 $\pm$ 6.4	0.0075 $\pm$ 0.0035 vs 0.0079 $\pm$ 0.0030
Grade 3	29	51.78 %	≥ 180	≥ 110	4.5 $\pm$ 2.5 vs 6.4 $\pm$ 5.4	0.0052 $\pm$ 0.0020 vs 0.0055 $\pm$ 0.0035

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), category variables in percentage. BRS: baroreflex sensitivity (ms/mmHg); BRSf: baroreflex sensitivity (Hz/mmHg); BRS seq: BRS values obtained by sequence method; BRS spect: BRS values obtained by spectral method; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; n: total of subjects.

Table 5. Association between baroreflex sensitivity, intima media thickness parameters, and carotid atherosclerosis in hypertensives and hypertensives with stroke.

	No CA	Unilateral CA	Bilateral CA
n	18	17	21
Hypertensives with stroke (n)	0	5	21
BRS (ms/mmHg)	6.9 ± 4.4	5.8 ± 4.4	4.1 ± 2.5
IMT CC (mm)	0.660 ± 0.340	0.995 ± 0.250	1.200 ± 0.155
IMT CB (mm)	0.780 ± 0.150	1.080 ± 0.350	1.355 ± 0.275

Values are presented as mean ± standard deviation. BRS: baroreflex sensitivity values (ms/mmHg); CA: carotid atherosclerosis; IMT CC: intima-media thickness of common carotid (mm); IMT CB: intima-media thickness of carotid bulb (mm); ns: not significant; n: total of subjects (percentage). Statistical analysis by ANOVA: IMT CC/CB in bilateral CA vs unilateral ($p < 0.05$), IMT CC/CB in bilateral CA vs no CA ($p < 0.01$), Mann-Whitney U test for BRS and CA: bilateral CA vs No CA ($p < 0.05$); bilateral CA vs unilateral CA ($p < 0.05$); n : total of subjects.

ble 5). Hypertensives with stroke had a significantly increased IMT of common carotid and carotid bulb and decreased BRS values simultaneously in comparison with stroke-free hypertensives (Table 5).

Discussion

It has been shown that BRS was impaired after acute stroke within the first 72 hours [8, 10]. Decreased BRS was found in patients with acute intracerebral hemorrhage and correlated with increased beat-to-beat BP variability [10]. There is also established evidence of abnormal BRS in animal models after stroke and other cerebrovascular diseases [8, 10]. In our study, we have demonstrated that the values of BRS and BRSf were significantly lower in hypertensive subjects even ≥ 6 months after ischemic stroke onset (chronic phase) in comparison to stroke-free hypertensive controls, using the 2 indices BRS and IBI-independent BRSf we could evaluate complex BRS and better reflect the development of the BRS [13], especially in patients with target organ damage. Several studies have confirmed that essential hypertension is connected with decreased BRS [14, 15]. In support of these studies we have confirmed a noticeable negative correlation between BRS and systolic BP. Essential hypertension was associated with decreased BRS, and the grade of hypertension was inversely correlated with BRS values. We observed that blood pressure amplitude in hypertensives with stroke was higher than in hypertensives without stroke. Significantly reduced BRS in hypertensives with stroke was associated with greater systolic blood pressure, pulse pressure, and carotid IMT. Increased IMT refers to higher arterial stiffness that contributes to increased pulse pressure. Reduced BRS in hypertensives with stroke may reflect age-dependent atherosclerotic carotid lesions amplified with central changes of baroreflex as a consequence of stroke even in the chronic phase. Patients with stroke suffered more from impaired glucose tolerance and arrhythmias in the history (atrial fibrillation), had a higher Body Mass Index (BMI), and lower HDL cholesterol levels in comparison to patients without stroke. Hypertensive stroke patients with metabolic syndrome had critical BRS values < 3 ms/mmHg.

BRS is an independent risk factor for morbidity and major adverse cardiovascular events in hypertensive patients [14]. Except for classic risk factors such as elevated blood pressure, abnormal serum lipids, or glucose, BRS seems to be an integral predictor for future cardiovascular events in patients with arterial hypertension [16]. Decreased BRS with additional risk factors (obesity, lack of exercise, smoking) in children and adolescents predisposes to the development of an early stage of essential hypertension [17]. Examination of BRS is convenient in clinical practice because of its non-invasive nature. Recent research has lead to new treatment possibilities. Chronic baroreceptor stimulation by means of implantable devices in patients with drug-resistant arterial hypertension showed an effect on the autonomic cardiovascular regulation with a reduction of systolic and diastolic BP as well as of the heart rate [18].

A diminished BRS and also heart rate variability are independent risk factors for sudden death [19]. According to the multicenter ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) and Robinson studies, impaired BRS seems to provide a long-term prognostic value for cardiovascular morbidity and mortality [8, 19]. Impaired cardiac BRS after acute stroke may also be associated with central autonomic cardiovascular dysautoregulation [8, 10]. Cross-linked mechanisms of impaired cerebro-cardio-vascular autoregulation and altered autonomic balance may be responsible for impaired cerebral perfusion, metabolic, inflammatory reactions, blood-barrier disruption, and cardiovascular complications such as disturbed circadian blood pressure patterns and cardiac arrhythmias [20].

An inverse relationship between BRS and age was demonstrated. A combination of high BP and old age was associated with a significant reduction in BRS. Hypertension and ageing may have a synergistic effect on cardiac parasympathetic function, which ultimately cause prolongation in baroreflex response [21]. A total of 26 hypertensive subjects with stroke were compared to 30 hypertensive patients of similar age to eliminate age-dependent decrease of BRS. Age-dependent decrease of BRS corresponds to the age-related structural changes of the carotid wall [22]. Measurement of IMT of the carotid wall along with BRS seem to be additive methods for the identification of subclinical atherosclerosis in subjects with high normal BP and hypertensives; the combination of BRS with grading of CA seems to be better for the stratification of cardiovascular risk in hypertensives with target organ damage. Carotid IMT ultrasound measurements do not allow for a clear distinction between intima and media and between atherosclerosis and hypertrophy [23]. BRS could identify hypertensives with major cardiovascular events on statin therapy who have a very high cardiovascular risk but a different residual risk to fall victim to another cardiovascular event.

The pharmacological possibility to influence early autonomic dysfunction long before the change of vascular structures presents a great challenge. Antihypertensive and statin therapies, which were not excluded, could have influenced BRS values. Long-term BP control with modern antihypertensive drugs such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin II receptor blockers, calcium channel

blockers, and beta-blockers improves baroreflex functions [24, 25]. Despite the fact that potential increases in BRS values may have resulted from these medications in hypertensive and stroke patients, they had BRS values still impaired in comparison with healthy subjects. It is evident that the influence of medication on BRS values and interpretation of results warrants more investigation in the future.

Conclusion and Relevance to Practice

The inappropriately active sympathetic nervous system in patients with arterial hypertension is an important etiopathogenetic factor that contributes also to disease progression and the resultant cardiovascular risk. In this study, BRS and BRSf values were more impaired in ischemic stroke patients (chronic phase) with essential hypertension than in stroke-free hypertensive patients. A significantly reduced BRS in hypertensives with stroke was associated with greater carotid IMT and bilateral carotid atherosclerosis. Examination of baroreflex sensitivity as a marker of autonomic dysfunction along with global cardiovascular risk stratification of individuals seems to be a method for identifying patients at high cardiovascular risk.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Das inadäquate aktive sympathische Nervensystem bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist ein wichtiger ätiopathogenetischer Faktor, der zur Progression der Krankheit in großem Ausmaß beiträgt und schließlich in einem erhöhten kardiovaskulären Risiko resultiert. In dieser Studie waren die BRS- und BRSf-Werte bei Schlaganfallpatienten (chronische Phase) mit essenzieller Hypertonie stärker beeinträchtigt als bei Patienten ohne Schlaganfall. Reduzierte BRS bei Schlaganfallpatienten war mit einer erweiterten Intima-media-Dicke sowie Atherosklerose beider Karotiden assoziiert. Die Untersuchung der Baroreflexsensitivität als Marker der autonomen Dysfunktion mit globaler Stratifizierung von Individuen mit kardiovaskulärem Risiko scheint eine Möglichkeit zur Identifizierung von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu sein.

Conflict of Interest

None.

References:

- Schachter M. The sympathetic nervous system and hypertension. Martin Dunitz Ltd, London, 1997.
- Izzo JL, Taylor AA. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1: 254–63.
- Persson PB. Baroreflexes in hypertension: a mystery revisited. *Hypertension* 2005; 46: 1095–6.
- Lafranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol* 2002; 283: R815–R826.
- Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1979–87.
- La Rovere MT, Maestri R, Mortara A. Baroreflex sensitivity. *Ital Heart J* 2001; 2: 472–7.
- Liu AJ, Ma XJ, Shen FM, et al. Arterial baroreflex a novel target for preventing stroke in rat hypertension. *Stroke* 2007; 38: 1916–23.
- Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, et al. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 705–12.
- Schrezenmaier C, Singer W, Mauenter S, et al. Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. *Arch Neurol* 2007; 64: 381–6.
- Sykora M, Diedler J, Rupp A, et al. Impaired baroreflex sensitivity predicts outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2008; 36: 3074–9.
- Eveson DJ, Robinson TG, Shah NS, et al. Abnormalities in cardiac baroreceptor sensitivity in acute ischaemic stroke patients are related to aortic stiffness. *Clin Sci* 2005; 108: 441–7.
- Al Kubati MAA, Fišer B, Siegelová J. Baroreflex sensitivity during psychological stress. *Physiol Res* 1997; 46: 31–7.
- Závodná E, Fišer B, Semrád B. Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. *Physiol Res* 2005; 54: 593–600.
- Ormezzano O, Cracowski JL, Quesada JL, et al. Evaluation of the prognostic values of baroreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study. *J Hypertens* 2008; 26: 1373–8.
- Head GA. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl 2): S7–S16.
- Lantelme P, Khettab F, Custaud MA, et al. Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? *J Hypertens* 2002; 20: 935–44.
- Krontorádová K, Honzíkova N, Fišer B, et al. Overweight and decreased baroreflex sensitivity as independent risk factors for hypertension in children, adolescents and young adults. *Physiol Res* 2008; 57: 385–91.
- Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patient with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 530–6.
- La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478–84.
- Sykora M, Diedler J, Rupp A, et al. Impaired baroreflex sensitivity in acute stroke is associated with insular involvement, but not with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2009; 40: 737–42.
- Peckerman A, Hurwitz BE, Nagel JH, et al. Effects of gender and age on the cardiac baroreceptor reflex in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 645–56.
- Láborová R, Honzíkova N, Madirová E, et al. Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. *Physiol Res* 2005; 54: 593–600.
- Zanchetti A. The antiatherogenic effects of antihypertensive treatment: trials completed and ongoing. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 350–9.
- Munakata M, Aihara A, Nunokawa T, et al. The influence of one-year treatment by angiotensin converting enzyme inhibitor on baroreflex sensitivity and flow-mediated vasodilation of the brachial artery in essential hypertension-comparison with calcium channel blockers. *Clin Exp Hypertens* 2003; 25: 169–81.
- Chen X, Hassan MO, Jones JV, et al. Baroreflex sensitivity and the blood pressure response to beta-blockade. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 185–90.

Dr. med. Denisa Čelovská, PhD

Geboren 1977. 1995–2001 Studium an der Medizinischen Fakultät der Pavol-Jozef Šafárik-Universität, Kosice, Slowakei. 2009 Dissertation zum Thema „Die Sensitivität des Baroreflex und die Stratifikation des kardiovaskulären Risikos bei Schlaganfallpatienten“. Derzeit an der II. Klinik für Innere Medizin, Medizinische Fakultät, Bratislava.





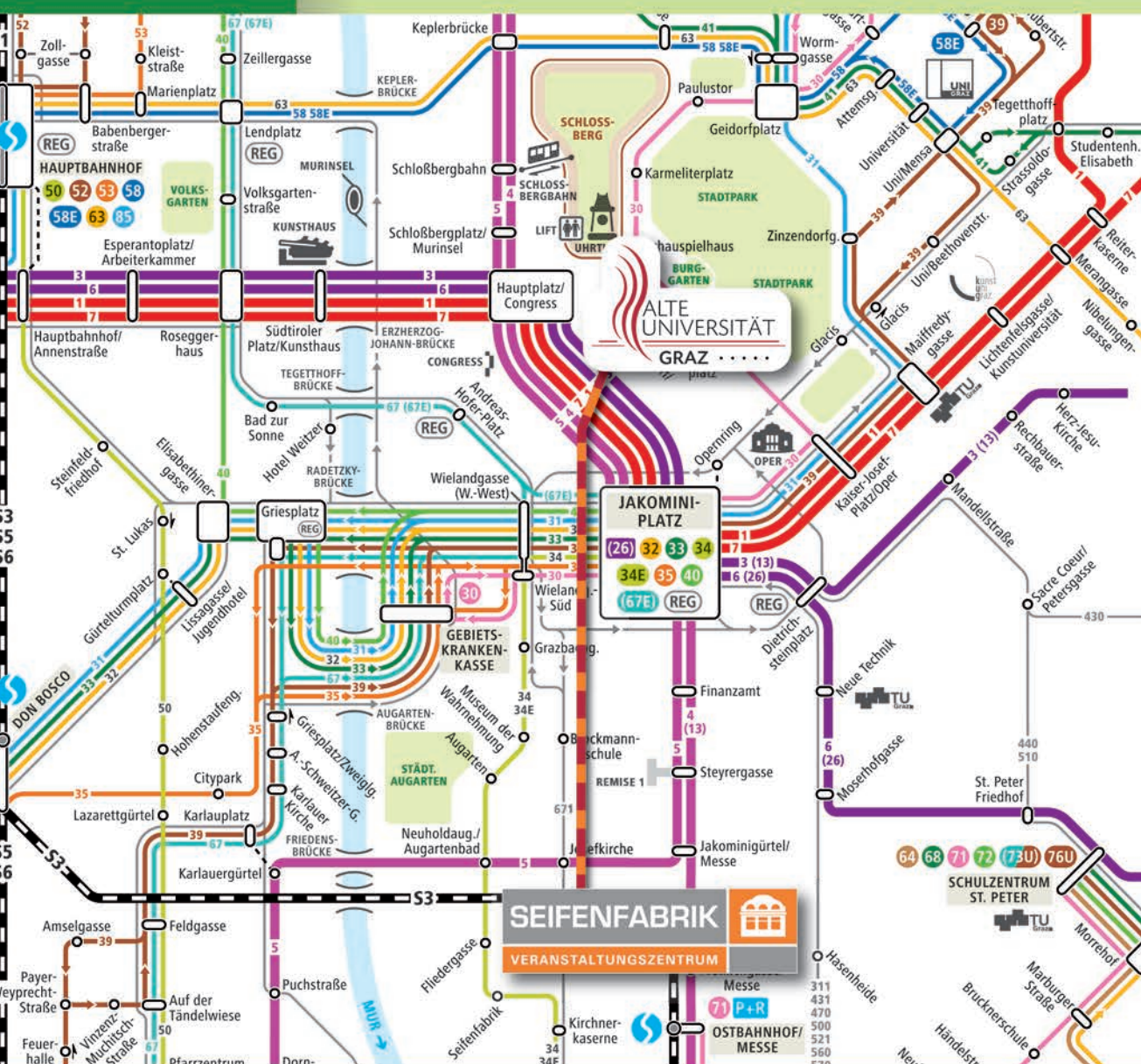
Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

und



Österreichische Gesellschaft für
Nephrologie

www.hochdruckliga.at
www.niere-hochdruck.at



NEUE WEGE Prävention - Alter - Innovation
GEMEINSAME JAHRSTAGUNG
Graz – Seifenfabrik, 7. – 8. September 2012

Tagungspräsidenten:

Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger

Univ.-Klinik für Innere Medizin III –
Klinische Abteilung für Nephrologie
Medizinische Universität Wien – AKH-Wien
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien

Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz

Medizinische Universität Graz
Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie
Auenbruggerplatz 27, 8036 Graz

Tagungsorganisation

Fachausstellung/Sponsoring:

Medizinische Ausstellungs- u. Werbegesellschaft
Frau Sonja Chmella
Hr. Mag. Michael Schneider
Freyung 6/3, 1010 Wien
Tel.: (+43/1) 536 63-32 od. -82
Fax: (+43/1) 535 60 16
E-mail: sonja.chmella@media.co.at
michael.schneider@media.co.at

Sympathoadrenal Reactivity to Stress as a Predictor of Cardiovascular Risk Factors*

A. Flaa, M. Rostrup, S. E. Kjeldsen

Abstract: There is much uncertainty about the pathophysiology of essential hypertension. One possible cause may be alterations in the autonomic nervous system, which plays an important role in the normal physiological regulation of pressure. Therefore, we studied the relationship between resting blood pressure and arterial plasma catecholamines, cardiovascular and sympathetic reactivities, and cardiovascular risk factors in young men (aged 19 years) with low, normal, and high blood pressures, who were unaware of their blood pressure status.

In the initial cross-sectional study, lower blood pressure was associated with a better lipoprotein profile, lower fructosamine concentration, and waist-hip-ratio. Mental stress test was the only test that induced differential responses between the 3 blood pressure groups, where the high blood pressure group showed the most and the low blood pressure group the least pronounced response in blood pressure, heart rate, and plasma catecholamines.

Adrenaline and noradrenaline concentrations during mental stress test were significant predictors of future systolic blood pressure in a follow-up study over 18 years, while plasma catecholamine levels at rest and during the cold pressor test did not show significant associations with later blood pressure. Noradrenaline response to mental stress was a weak positive predictor for future waist circumference. None of the other parameters during rest or cold pressor test were significantly related to changes in Body Mass Index, waist circumference, or triceps skinfold thickness. Noradrenaline response to the cold pressor test was positively related to fasting plasma glucose and HOMA-IR at follow-up in univariate analyses. In the multiple regression analyses, noradrenaline response was an

independent positive predictor of HOMA-IR. There were no significant associations with plasma catecholamines at rest or during mental stress test.

Thus, reactivity of the sympathetic nervous system is related not only to blood pressure but also to a number of metabolic risk factors. The responses to the cold pressor test and the mental stress test seemed to have different predictive impact on the development of these risk factors.

Key words: sympathetic nervous system, stress reactivity, blood pressure, insulin resistance, obesity

Kurzfassung: Sympathoadrenale Reaktivität auf Stress als Prädiktor kardiovaskulärer Risikofaktoren. Es besteht erhebliche Unsicherheit über die Pathophysiologie der primären Hypertonie. Eine mögliche Ursache könnten Alterationen im autonomen Nervensystem sein, das eine wichtige Rolle in der normalen physiologischen Regulation des Blutdrucks spielt. Wir untersuchten deshalb die Beziehungen zwischen Ruheblutdruck und arteriellen Plasmakatecholaminen sowie die kardiovaskuläre und sympathische Reaktivität auf Stresstests und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei jungen Männern (19 Jahre alt) mit niedrigem, normalem und hohem Blutdruck.

In einer initialen Querschnittsuntersuchung war niedriger Blutdruck mit einem besseren Lipoproteinprofil, niedrigerer Fruktosaminkonzentration und geringerer Bauch-Hüft-Relation assoziiert als hoher. Der mentale Stresstest war der einzige Test, der unterschiedliche Reaktionen zwischen den 3 Blutdruckgruppen hervorrief. Die

Gruppe mit hohem Blutdruck zeigte die ausgeprägtesten, die Gruppe mit niedrigem Blutdruck die geringsten Anstiege von Druck, Herzfrequenz und Plasma-Katecholaminen. Die Adrenalin- und Noradrenalin-Spiegel während eines mentalen Stresstests erwiesen sich als signifikante Prädiktoren des zukünftigen Blutdrucks nach einem Follow-up von 18 Jahren, während Plasmakatecholamine in Ruhe und während eines „Cold-pressor“-Tests keine signifikante Beziehung zur Blutdruckentwicklung zeigten. Die Reaktion von Noradrenalin auf den mentalen Stresstest war ein schwacher positiver Prädiktor für die Entwicklung des Bauchumfangs. Keiner der anderen Parameter in Ruhe oder im „Cold-pressor“-Test zeigte eine signifikante Beziehung zu Änderungen des Body-Mass-Index, Taillenumfangs oder der Hautfaldendicke über dem Trizeps. Die Reaktion von Noradrenalin im „Cold-pressor“-Test war in einer univariaten Analyse positiv mit der Nüchtern-Plasmaglukose und HOMA-IR im Follow-up assoziiert. In der multiplen Regressionsanalyse erwies sich die Reaktion des Noradrenalins als ein unabhängiger positiver Prädiktor der HOMA-IR. Mit den Plasmakatecholaminen in Ruhe oder während des mentalen Stresstests ergaben sich keine Korrelationen.

Die Reaktivität des sympathischen Nervensystems zeigt nicht nur eine Beziehung zum Blutdruck, sondern auch zu einer Reihe von metabolischen Risikofaktoren. Die Reaktionen auf den „Cold-pressor“-Test und den mentalen Stresstest scheinen einen unterschiedlichen Aussagewert für die Entwicklung dieser Risikofaktoren zu haben. **J Hypertonie 2012; 16 (2): 13–8.**

Schlüsselwörter: sympathisches Nervensystem, Stressreaktivität, Blutdruck, Insulinresistenz, Adipositas

■ Introduction

There is much uncertainty about the pathophysiology of essential hypertension, and there is probably a large number of factors contributing to elevated blood pressure [1]. One possible cause may be alterations in the autonomic nervous system, which plays an important role in the normal physiological

regulation of blood pressure. Based on our previous observations, we hypothesized that resting blood pressure was related to arterial plasma catecholamines, cardiovascular and sympathetic reactivities, and cardiovascular risk factors in a cross-sectional study in young men with low, normal, and high blood pressures, who were unaware of their blood pressure status (part 1).

In a follow-up study over 18 years (part 2), we hypothesized that initial sympathoadrenal reactivity to stress at 19 years of age was related to the development of future cardiovascular risk factors, such as high blood pressure, obesity, and insulin resistance.

Furthermore, we examined whether reactivity to the cold pressor test and the mental stress test differed in predictive power.

*Abbreviated copy of Dr Flaa's PhD thesis, Oslo University, 2009; revised by J. Slany.

Received on December 23, 2011; accepted on January 16, 2012; Pre-Publishing Online on March 22, 2012

From the Section of Cardiovascular and Renal Research, Department of Cardiology, Oslo University Hospital, Ullevål, Oslo, Norway

Correspondence to: Professor Sverre Erik Kjeldsen, MD, Department of Cardiology, Oslo University Hospital, Ullevål, PO Box 4950 Nydalen, N-0424 Oslo; e-mail: s.e.kjeldsen@medisin.uio.no

Subjects and Methods

Subjects

The data for the cross-sectional study was collected from 1986–1989. All subjects were initially selected from the military draft procedures in 1986 and 1987. In 1986, the number of screened subjects was 3861, while 4123 were screened in 1987. Blood pressure measurements on all subjects attending in Oslo were performed once after 5 minutes of sitting. Mean blood pressure was thereafter calculated as (diastolic blood pressure + pulse pressure)/3. None of the subjects were informed about the results of the blood pressure recordings at this stage to avoid effects of hypertension labelling on responses to the forthcoming stress tests [2, 3]. In part 1, subjects were reexamined in our laboratory on a separate day before final inclusion. Subjects belonging to the 98th–99th percentile of the military screening blood pressure distribution were included if mean blood pressure at reexamination exceeded the population blood pressure + 1 SD. Subjects of the 50th percentile were included if their mean blood pressure was within mean screening blood pressure $\pm$ 1 SD. Subjects of the 1st percentile were included if their mean blood pressure was lower than mean screening blood pressure –1 SD.

In the follow-up study performed from 2005–2006 (part 2), we selected subjects from the 1st, 50th, and 95th–99th percentiles of the mean blood pressure distribution of the initial military screening. All were previously healthy and of Caucasian origin except for one who was half Asian and half Caucasian. 99 of the subjects from entry had satisfactory examinations and were suitable for follow-up. Out of these, 81 (82 %) subjects were available for examination at follow-up, a total of 18 were not reexamined. Subjects not eligible for follow-up did not differ from eligible subjects in resting blood pressure, heart rate, BMI, waist circumference, or catecholamine stress responses at entry. One subject undergoing reexamination had ulcerative colitis and had to be excluded from further analyses due to a previous colectomy and excessive intake of water and salt. At follow-up, 21 subjects (25.9 %) reported having one or more of the following diseases: hypertension (9 subjects), hypercholesterolemia (12), diabetes mellitus (3), and previous myocardial infarction (1). Eight of these subjects used one or more of the following medications regularly: angiotensin receptor blockers (3), beta-blockers (3), ACE inhibitors (1), statins (2), anti-diabetics (3), and acetylsalicylic acid (1).

Methods

Blood Pressure Measurements

Screening measurements at military draft procedures in 1986 and resting measurements in the laboratory were recorded by an automatic auscultatory device (Boso-digital II S, Bosch & Sohn, Jungingen, Germany) validated against a sphygmomanometer, and a hidden printer, to serve as an unbiased measurement. However, diastolic blood pressure distribution of the 3861 men at screening was skewed to the left, suggesting underestimation in some subjects. Thus, in 1987, we decided to use a standard sphygmomanometer.

Blood pressures during stress tests in the laboratory at entry were monitored directly by a canula in the brachial artery of the non-dominant arm. All subjects were unaware of their

blood pressure status, previously shown to be a confounding factor [2–4].

At follow-up, resting blood pressure was measured 3 $\times$ with a mercury sphygmomanometer on the left arm after at least 15 minutes of sitting and was calculated as mean of the last 2 measurements.

Plasma Catecholamines

Arterial plasma catecholamines were measured by a radioenzymatic technique according to Peuler and Johnsen [5], as previously reported [3, 6]. All blood samples were analyzed by the same technician at entry and at follow-up. The assay has been used for > 20 years in our laboratory and is also precise at low-plasma concentrations.

Insulin Resistance

Insulin resistance at follow-up was quantified using the homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR). HOMA-IR was calculated in fasting conditions as serum glucose (mmol/l) multiplied by serum insulin (pmol/l) and divided with 135, as described by Matthews et al [7].

Stress Tests

We used 3 stress tests in the present work to activate the sympathoadrenal system. We sampled plasma catecholamines and measured blood pressure and heart rate before, during, and after stress tests. The response to stress was defined as the mean values during the tests minus the baseline value or the absolute value during the tests.

Mental Stress Test

The mental arithmetic stress test has been widely used. In our studies, the subjects were asked to subtract the number “13” repetitively starting from “1079” for 5 min, while a metronome made noise at a frequency of 2 Hz. The subjects had to calculate loudly, and feedback was given at any miscalculation. Mental stress test is known to elicit a fight-and-flight reaction and is a classic example of a β -adrenergic response, where the increased blood pressure is mediated primarily via an increase of cardiac output [8, 9]. Total peripheral resistance shows little change during the test.

Cold Pressor Test

One hand is completely immersed in ice water (0–2 °C) for 1–6 minutes. We used 1 minute in our studies. In contrast to the mental stress test, the cold pressor test elicits a response that is predominantly mediated by α -adrenergic vasoconstriction [9]. This means that the observed increase in blood pressure is mainly due to an increased total peripheral resistance.

Orthostatic Test

Subjects were asked to stand up for 2 minutes from the supine position. After standing up, pooling of the blood takes place in the legs. A transient reduction in cardiac output elicits a reflex increase in sympathetic activity [10].

Statistics

Data were analyzed using the statistical package SPSS version 12.0 (part 1) and 14.0 (part 2) for Windows (SPSS Inc,

Chicago, IL). Parametric tests were used for normally distributed, non-parametric data when normality was not achieved by natural log transformation.

One-way analysis of variance (ANOVA) with trend analysis or the Kruskal-Wallis test was used to compare differences between the initial screening groups (part 1). Subsequent Student's t-tests without adjustments were carried out if there was any significant group interaction. The effect of stress tests on blood pressure and plasma catecholamines was additionally analyzed by repeated-measure ANOVA, and group differences were analyzed by effect*group interaction, with subsequent t-tests.

Associations between continuous variables were assessed using Pearson's correlations or Spearman's rank correlation, while Chi-Square testing with linear-by-linear association was used for dichotomous variables. To adjust for possible confounders, linear regression analysis was performed. Due to a large number of univariate correlation analyses in part 2, the Bonferroni correction was used to reduce the risk of type-1 errors.

Paired sample T-tests or the Wilcoxon test were used to analyze possible changes in normally distributed continuous variables from entry to follow-up (part 2), while categorical variables were analyzed by sign test.

Results

Cross-Sectional Associations Between Resting Blood Pressure and Sympathoadrenal Activity and Stress Reactivity

Differences in resting blood pressure among the 19-year-old men were reflected by a similar pattern in both arterial adrenaline and noradrenaline concentrations at rest. Mental stress test, cold pressor test, and orthostatic test evoked significant cardiovascular and catecholamine responses in all blood pres-

sure groups. However, the mental stress test was the only test that induced differential responses between the 3 blood pressure groups (Figure 1), where the high-blood pressure group showed the most, and the low-blood pressure group the least pronounced response in blood pressure, heart rate, and plasma catecholamines. The study also showed that lower blood pressure was associated with a better lipoprotein profile, a lower fructosamine concentration, and lower waist-hip-ratio.

Sympathoadrenal Reactivity as a Predictor of Future Blood Pressure

Adrenaline and noradrenaline concentrations during the mental stress test were significant predictors of future systolic blood pressure, while the plasma catecholamine levels at rest and during the cold pressor test did not show significant associations with later blood pressure. Together, in the multiple regression model, adrenaline and noradrenaline levels during mental stress explained 12.7 % of the variation of future systolic blood pressure, after adjusting for resting blood pressure, family history, Body Mass Index (BMI) at entry, and systolic blood pressure during stress (adjusted R^2 for the whole model: 0.65).

Sympathoadrenal Reactivity as a Predictor of Future Body Fat

Adrenaline response to mental stress was negatively related to changes in BMI and waist circumference during follow-up in univariate analyses. In supplementary multiple regression analyses, adrenaline response was a highly consistent negative predictor of future BMI, waist circumference, and triceps skinfold thickness after adjusting for exercise level and initial BMI, waist circumference, or triceps skinfold. Noradrenaline response to mental stress was a weak positive predictor for future waist circumference and did not significantly predict BMI and triceps skinfold thickness. None of the other adrenaline and noradrenaline parameters during rest or cold pressor test were significantly related to changes in BMI, waist circumference, or triceps skinfold thickness.

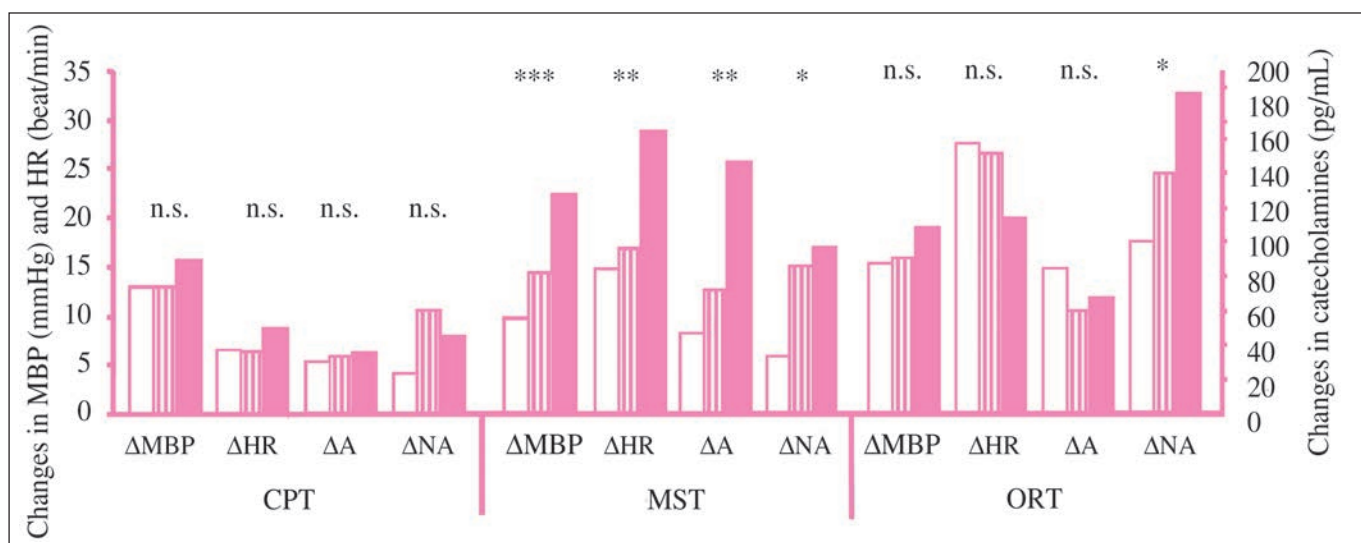


Figure 1. Comparison of group differences in cardiovascular and catecholamine response (Δ) to cold pressor test (CPT), mental stress test (MST), and orthostatic test (ORT) for group 1 (white), group 2 (white and black lines), and group 3 (black). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (for linear trend). Reprinted from [Flaa A, Mundal HH, Eide I, Kjeldsen S, Rostrop M. Sympathetic activity and cardiovascular risk factors in young men in the low, normal, and high blood pressure ranges. Hypertension 2006; 47 (3): 396–402] with permission from Wolters Kluwer Health.

Sympathoadrenal Reactivity as a Predictor of Future Insulin Resistance

Noradrenaline response to the cold pressor test was positively related to fasting plasma glucose and HOMA-IR at follow-up in univariate analyses. In multiple regression analyses, noradrenaline response was an independent positive predictor of HOMA-IR. There were no significant associations with plasma catecholamines at rest or during mental stress.

■ Discussion

Participants were recruited from the military draft procedures in Oslo, securing a homogenous sample of subjects of the same age, race, and gender, thus reducing statistical variance. However, this advantage also implies a limited ability to generalize the present results to older subjects, other ethnicities, and women.

We did not include a randomized sample from military screening, but rather a stratified selection which leads to an overrepresentation of subjects with extremely low and high blood pressures. However, we had a moderate sample size due to our resource-demanding invasive examinations, and blood pressure criteria ensured a satisfactory dispersion of the blood pressure range, which makes it easier to demonstrate relationships.

Military blood pressure screening was based on one blood pressure recording in the sitting position after 5 minutes of rest. These measurements involve elements of both rest and stress and do not meet the criteria of normal guidelines for blood pressure measurement. It may be questioned whether a single blood pressure screening value is representative for the subject's true blood pressure level, as current guidelines recommend several measurements taken on various occasions over a certain period of time, due to spontaneous variations both during daytime and between days [11]. However, blood pressure was determined according to the guidelines later in the laboratory for selected individuals, ensuring resting conditions.

We compared the 3 blood pressure groups with regard to their response to the 3 different stress tests in a cross-sectional study. The selection procedure (military enlistment) may be regarded as a psychological stress situation, raising the question of whether subjects with high blood pressure were partly preselected to respond vigorously to the mental stress test. However, there is evidence that hypertension and high-normal blood pressure are associated with increased cardiovascular and sympathoadrenal reactivities to mental stress compared to physical stress, such as orthostatic and cold pressor test [12]. In this study, sample groups were rather small (low-blood pressure group [group 1]: $n = 15$, normal-blood pressure group [group 2]: 15, high-blood pressure group [group 3]: 13), and the lack of significant findings during the cold pressor and orthostatic tests could be due to insufficient power. However, the statistical power to detect a similar difference during cold pressor and orthostatic tests as during mental stress test was $> 80\%$ for adrenaline, noradrenaline, mean blood pressure, and heart rate between groups 1 and 3, indicating sufficient sample sizes.

At follow-up, we were able to analyze 80 subjects of the original 99 men at entry. This is a remarkably high attendance rate after so many years, and the fact that subjects not eligible for follow-up had similar resting blood pressures, heart rates, BMI, waist circumferences, and catecholamine stress responses at entry as the 80 eligible subjects decreases the risk of sample bias. Due to certain diseases among the subjects at follow-up, analyses and interpretations were performed with precaution. When examining blood pressure development, we excluded 5 subjects due to their blood pressure-lowering treatment. Beta-blockers may affect body weight, but including this parameter in the analysis of weight development did not alter the results and we chose to remove the variable from the final analyses as there were only 3 subjects using them. Regarding development of insulin resistance, some would possibly argue that the 3 subjects with type-2 diabetes should be excluded from the analyses. However, they represent a true and important part of blood glucose distribution in the population. Furthermore, they took oral anti-diabetics, and as none of them administered insulin, HOMA-IR was a suitable measure of insulin resistance in these subjects.

According to the selection procedure at entry, we could have assessed the prevalence of various risk factors at follow-up in the 3 original blood pressure groups. Even though there are close cross-sectional relationships between these groups and catecholamine levels, as demonstrated in part 1, we chose to focus on the cardiovascular and catecholamine parameters independently of the initial blood pressure groups, making it possible to study various components of the sympathoadrenal system during rest and stress tests in more detail. Moreover, even though they originally represented 3 different groups of blood pressure at screening, their blood pressures showed a normal distribution when reexamined in the laboratory due to the regression to the mean.

In a previous study of ours there was a tendency that subjects with high screening blood pressure came close to normal when reexamined in the laboratory [13]. To ensure differences in resting blood pressure, subjects underwent a second blood pressure examination, where we selected only the ones with extremely low and high blood pressures in addition to subjects with normal levels. Among these subjects, we found a clear relationship between resting blood pressure and arterial plasma catecholamine levels. Even though there are several reports of increased catecholamine levels in subjects with high blood pressure [3, 14–16], this is the first study demonstrating an association between plasma catecholamines and blood pressure within the whole range of resting blood pressure, by showing that subjects with low blood pressure have decreased sympathetic tone compared to normotensives. The original 3 screening groups showed a clear differentiation in cardiovascular and catecholamine responses to the mental stress test, in contrast to the cold pressor and orthostatic tests that showed no such differences. There are several possible mechanisms explaining hyperreactivity to mental stress [9]:

- Structural changes in the vascular wall or increased receptor sensitivity may amplify the pressor effect of catecholamines. However, one would have expected a similar hyperreactivity to the orthostatic and cold pressor tests if

vascular wall or receptor properties were the only explanation.

- Hyperreactivity may be initiated in subcortical structures (hypothalamus and brain stem). The fact that we found differences not only in blood pressure and heart rate responses, but also in catecholamine responses, indicates a central origin.
- The third option is mechanisms located in the cortical areas, as each subject has a different perception and reaction pattern. Some have described a “hypertensive personality”, with a tendency to be submissive, to avoid confrontations, and to suppress anger. We have previously demonstrated that stress reactivity is related to certain personality traits like muscular tension, irritability, and detachment [17].

The significant relationships between blood pressure and the cardiovascular risk factors triglycerides, HDL, HDL-total cholesterol ratio, fructosamine, and waist-hip-ratio in our study demonstrate how blood pressure may represent a marker of other risk factors, even in young subjects < 20. Likewise, the Tecumseh study showed clear evidence of a worse cardiometabolic profile in young subjects with borderline hypertension compared to normotensives [18].

Thus, our findings suggest that resting blood pressure reflects both sympathetic activity and other cardiovascular risk factors. Furthermore, as high screening blood pressure also relates to mental stress responses, it is reasonable to question whether sympathoadrenal responses to mental stress are related to the development of cardiovascular risk factors.

Previous longitudinal studies have mainly examined resting plasma catecholamines [19–21] or urinary catecholamines [22] as predictors of future blood pressure, obesity, and insulin resistance. However, we did not find any significant associations during rest. One reason could be insufficient power, even though we had a larger sample size than 2 of the aforementioned studies [19, 22]. Another possible explanation could be the different ethnicities represented in the various studies.

However, in contrast to these earlier studies, we found that catecholamines during stress were better predictors than the variables recorded at rest. Blood pressure at follow-up were markedly stronger related not only to catecholamine levels but also to blood pressure and heart rate during stress (especially mental stress) compared to rest. Earlier findings showed that casual office [23, 24] and ambulatory blood pressures [11, 25] are stronger predictors than the recommended standardized office measurements after several minutes of rest [26, 27], and measurements performed during situations involving elements of stress activation may be more useful as predictors of future blood pressure than standardized resting measurements [28, 29]. As for the prediction of weight gain and insulin resistance, the strongest predictors were adrenaline response during mental stress and noradrenaline during the cold pressor test, respectively.

The apparent importance of stress tests may be explained by the excellent ability to detect certain characteristics among subjects at risk, due to the special properties of the various

tests. For example, regarding weight development, mental stress is known to induce a more pronounced adrenaline release than the cold pressor test [9] and exerts its effects mainly through activation of β -receptors [30]. Thus, the association between mental stress reactivity and prediction of weight gain may indicate that reduced stimulation of β -adrenergic receptors plays an important role in the development of obesity. Low adrenaline response to mental stress in the laboratory possibly also reflects lower adrenaline reactivity during everyday life, including stressful daily activities, thus favoring less β -receptor stimulation, a lower metabolic turnover, and subsequent weight gain. The cold pressor test, on the other hand, seems more appropriate in predicting future insulin resistance, as this test predominantly acts by increasing the sympathetic activity to peripheral arterioles in skeletal muscles and skin. Thus, subjects characterized by elevated sympathetic activity to these organs with subsequent vasoconstriction may develop insulin resistance through reduced glucose uptake in skeletal muscles [31].

The choice of stress test may also be important in predicting hypertension. A large proportion of young subjects prone to develop hypertension are characterized by hyperkinetic circulation [32, 33]. Later, there is a transition from this early stage of hypertension development with increased cardiac output and nearly normal total peripheral resistance to the later stage characterized by normalization of cardiac output and increased total peripheral resistance [9, 13]. We found that responses to mental stress, which are predominantly β -mediated, may be better predictors than responses to the cold pressor test in our young cohort. Thus, using the cold pressor test in longitudinal hypertension studies may be suboptimal in young subjects, as it elicits an α -adrenergic vascular response more than a β -adrenergically mediated myocardial response [34, 35], and many of these young subjects prone to develop hypertension are characterized by hyperkinetic circulation mediated by β -adrenergic receptors.

Apparently, some of the present findings may represent a paradox. Increased sympathoadrenal activity predisposes to insulin resistance. On the other hand, development of obesity seems to be related to reduced activity in the adrenal medulla. However, the association between obesity and insulin resistance has been known for many years, and these 2 cardiovas-

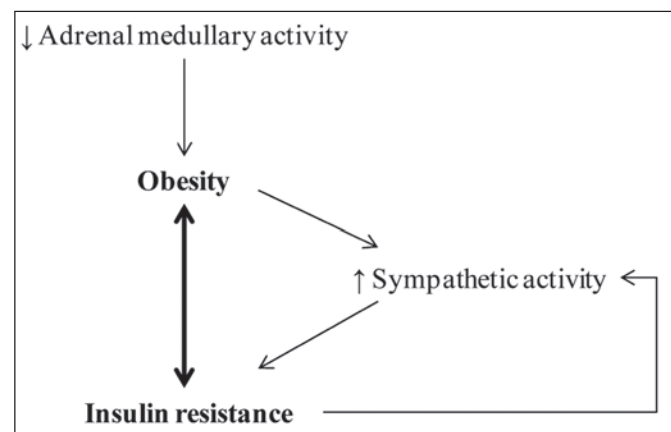


Figure 2. Possible relationships between adrenal medullary and sympathetic activity and development of obesity and insulin resistance.

cular risk factors are probably reinforcing each other [36]. Wouldn't it then be plausible that increased sympathoadrenal activity leads to both insulin resistance and obesity? It is important to note that adrenal medullary activity and overall sympathetic activity may show reciprocal alterations [37], and we believe that our findings are compatible with prior knowledge: reduced activity in the adrenal medulla may predict the development of obesity, with subsequent increase in sympathetic activity and development of insulin resistance (Figure 2). It should be mentioned that noradrenaline tended to be a positive predictor of weight gain in our study's multiple regression analyses, perhaps suggesting an earlier role of obesity development than suggested in Figure 2.

The positive relationship in the present long-term study between plasma noradrenaline concentration during mental stress at entry and systolic blood pressure at follow-up independent of the initial blood pressure level strongly supports an important role of increased sympathetic nervous activity in early development of hypertension [32].

Practical Relevance

The present study shows that resting blood pressure among young men reflects sympathoadrenal activity. Moreover, sympathoadrenal reactivity during stress at a young age seems to predict a future risk of developing hypertension and insulin resistance, thus supporting the theory that sympathoadrenal activity may play an important role in the development of these diseases.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001; 322: 912–6.
2. Rostrup M, Kjeldsen SE, Eide IK. Awareness of hypertension increases blood pressure and sympathetic responses to cold pressor test. *Am J Hypertens* 1990; 3: 912–7.
3. Rostrup M, Mundal HH, Westheim A, et al. Awareness of high blood pressure increases arterial plasma catecholamines, platelet noradrenaline and adrenergic responses to mental stress. *J Hypertens* 1991; 9: 159–66.
4. Rostrup M, Ekeberg O. Awareness of high blood pressure influences on psychological and sympathetic responses. *J Psychosom Res* 1992; 36: 117–23.
5. Peuler JD, Johnson GA. Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. *Life Sci* 1977; 21: 625–36.
6. Kjeldsen SE, Flaaten B, Eide I, et al. Evidence of increased peripheral catecholamine release in patients with long-standing, untreated essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42: 217–23.
7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
8. Brod J, Fencel V, Hejl Z, et al. Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci* 1959; 18: 269–79.
9. Pickering TG, Gerin W. Area review: Blood pressure reactivity: Cardiovascular reactivity in the laboratory and the role of behavioral factors in hypertension: A critical review. *Ann Behav Med* 1990; 12: 3–16.
10. Hohnloser SH, Klingenhoven T. Basic autonomic tests. In: Malik M (ed). *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998; 51–65.
11. 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.

12. Eliasson K, Hjemdahl P, Kahan T. Circulatory and sympatho-adrenal responses to stress in borderline and established hypertension. *J Hypertens* 1983; 1: 131–9.

13. Rostrup M, Westheim A, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular reactivity, coronary risk factors, and sympathetic activity in young men. *Hypertension* 1993; 22: 891–9.

14. Clausen JO, Ibsen H, Dige-Petersen H, et al. The importance of adrenaline, insulin and insulin sensitivity as determinants for blood pressure in young Danes. *J Hypertens* 1995; 13: 499–505.

15. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 305–21.

16. Mancia G. Bjorn Folkow Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1553–65.

17. Flaa A, Ekeberg O, Kjeldsen SE, et al. Personality may influence reactivity to stress. *Biopsychosoc Med* 2007; 1: 5.

18. Julius S, Jamerson K, Mejia A, et al. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA* 1990; 264: 354–8.

19. Bohm RO, van Baak MA, van Hooff ME, et al. A long-term study of plasma catecholamine levels and plasma renin activity in borderline hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 655–61.

20. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474–80.

21. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, et al. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997; 10: 77–83.

22. Tataranni PA, Young JB, Bogardus C, et al. A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pima Indian men. *Obes Res* 1997; 5: 341–7.

23. Georgiades A, de Faire U, Lemne C. Clinical prediction of normotension in borderline hypertensive men – a 10 year study. *J Hypertens* 2004; 22: 471–8.

24. Jokiniemi JM, Majahalme SK, Kahonen MA, et al. Prediction of blood pressure level

and need for antihypertensive medication: 10 years of follow-up. *J Hypertens* 2001; 19: 1193–201.

25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.

26. Julius S, Majahalme S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann Med* 2000; 32: 365–70.

27. Thomas CB, Duszynski KR. Blood pressure levels in young adulthood as predictors of hypertension and the fate of the cold pressor test. *Johns Hopkins Med J* 1982; 151: 93–100.

28. Lavallo WR, Gerin W. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2003; 65: 36–45.

29. Gudmundsdottir H, Strand A, Høieggren A, et al. Do screening blood pressure and plasma catecholamines predict development of hypertension? Twenty-year follow-up of middle-aged men. *Blood Press* 2008; 17: 94–103.

30. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–81.

31. Egan BM. Neurohumoral, hemodynamic and microvascular changes as mechanisms of insulin resistance in hypertension: a provocative but partial picture. *Int J Obes* 1991; 15 (Suppl 2): 133–9.

32. Lund-Johansen P. Hemodynamic concepts of hypertension: cardiac output versus peripheral vascular resistance. In: Birkenhager WH, Robertson JIS, Zanchetti A (eds). *Handbook of Hypertension*. Vol 22. Hypertension in the Twentieth Century: Concepts and Achievements. Elsevier, Amsterdam, 2004; 151–72.

33. Julius S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am Heart J* 1988; 116: 600–6.

34. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347–504.

35. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34: 724–8.

36. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–81.

37. Young JB, Rosa RM, Landsberg L. Dissociation of sympathetic nervous system and adrenal medullary responses. *Am J Physiol* 1984; 247: E35–E40.

Arnljot Flaa, MD, PhD

Born in 1975. 2002 MD and 2009 PhD (both from the University of Oslo). 2002–2007 internship at the Kristiansund Hospital and Halså kommune, Møre og Romsdal, 2004–2005 part-time general practitioner, Sofiemyr/Tårnåsen Health Center. PhD student, Dept of Acute Medicine and Cardiovascular and Renal Research Centre, since 2008 resident, internal medicine, Oslo University Hospital, Ullevål.





Wenn Wünsche reifen ...

Die Fixkombination

- für effizientes Blutdruckmanagement^{1,2}
- mit 2 bewährten Wirkprinzipien^{3,4}
- bei ausgezeichneter Verträglichkeit^{5,6}



Enalapril und Lercanidipin 10/10 mg und 20/10 mg



Epistaxis und Hypertonie: Henne oder Ei?

R. R. Wenzel, O. Paljakka, M. Q. Wenzel

Meinem jung gebliebenen alten Lehrer, Univ.-Prof. Dr. Thomas Philipp, em. Direktor der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Universitätsklinik Essen, gewidmet:

„Thomas, Du hattest wohl recht! Die Epistaxis ist die Henne!“

Kurzfassung: Führt eine arterielle Hypertonie verstärkt zu Nasenbluten? Dieser Frage widmen sich wissenschaftlich interessierte HNO-Fachärzte und Hypertensiologen seit den 1950er-Jahren. Die Befürworter argumentieren, dass viele Patienten mit akuter Epistaxis erhöhte Blutdruckwerte haben, die Gegner behaupten, der „Schrecken“ der akuten Blutung im Gesichtsbereich führe zu einer Sympathikusaktivierung mit kurzfristigem Blutdruckanstieg.

Die Studienlage zu dieser Frage ist leider bis heute dürrig, da die meisten Studien offen, retrospektiv und/oder mit falschem Studiendesign durchgeführt wurden.

Tatsache ist: Die hypertensive Krise bei einer Epistaxis ist kein Hinweis auf eine arterielle Hypertonie.

Von den insgesamt 15 in den Jahren 1959–2011 publizierten Studien, die eine einigermaßen akzeptable Qualität aufweisen, finden 6 einen Zusammenhang zwischen chronischer Hypertonie und Epistaxis, während 9 keinen Zusammenhang nachweisen konnten. Allerdings gibt es eine schwache Assoziation für eine Neigung zu Epistaxis bzw. höherem Schweregrad bei chronischer Hypertonie, vermutlich durch eine atherosklerotische Veränderung und Verdickung der nasalen Gefäße.

Die Hauptursachen (z. B. trockene Luft, „Nasenbohren“, Thrombozytenaggregationshemmer, orale

Antikoagulation, sowie lokale und systemische Pathologien) sind weitaus wichtiger bei der Pathogenese der Epistaxis, die arterielle Hypertonie spielt hier – wenn überhaupt – eine untergeordnete Rolle. Unabhängig von einer Epistaxis muss bei jedem Patienten der Blutdruck unter Ruhebedingungen gemessen und bei hypertensiven Werten entsprechend unserer Empfehlungen der ÖGH vorgegangen werden.

Schlüsselwörter: Epistaxis, Nasenbluten, hypertensive Krise, hypertensiver Notfall, Hypertonie

Abstract: Epistaxis and Hypertension: What Is the Culprit? Does arterial hypertension induce epistaxis? This issue has been of scientific interest to ENT and hypertension specialists, respectively, since the early 1950s. Proponents argue that many patients with acute epistaxis have high blood pressure, opponents argue that the “horror” of acute bleeding in the facial area leads to sympathetic nervous system activation with short-term increases in blood pressure.

Studies on this issue are unfortunately sparse; most published studies were conducted in an open design, retrospectively, and/or have an in-

adequate study design.

As a matter of fact, hypertensive urgencies during an episode of epistaxis do not prove hypertension to be the cause.

What about chronic hypertension? Of the 15 studies published between 1959 and 2011 with a fairly acceptable quality, 6 found a correlation between chronic hypertension and epistaxis, while 9 denied any association. However, there is a weak association for a tendency to or a greater severity of epistaxis in chronic hypertension, probably due to atherosclerotic changes and thickening of the nasal vessels.

The main causes of epistaxis (such as drying, “nose picking”, platelet inhibitors, NSAIDs, and local and systemic pathologies) are far more important in the pathogenesis of epistaxis. Arterial hypertension plays a subordinate role, if any. Independently of an episode of epistaxis a patient’s blood pressure should be assessed under basal conditions and the patient treated in accordance with the current guidelines. **J Hypertonie 2012; 16 (2): 20–5.**

Key words: epistaxis, nose bleeding, hypertensive urgency, hypertensive emergency, hypertension

■ Einleitung

Bei einer akuten Epistaxis werden häufig erhöhte Blutdruckwerte gemessen und diese als Beleg für die Ursache der Epistaxis interpretiert. Gegner der Theorie argumentieren, dass es sich bei Epistaxis ja um eine venöse Blutung handelt und die Hypertonie somit Folge und nicht Ursache der Hypertonie sei.

Wo also ist die Henne, wo das Ei?

Führt arterielle Hypertonie zu Epistaxis? Neigen Hypertoni-ker vermehrt zur Epistaxis?

Epidemiologie der Epistaxis

Epistaxis zählt zu den häufigsten Notfällen im HNO-Bereich (Abb. 1). Etwa 60 % aller Menschen erleben mindestens eine

Epistaxis-Episode, ca. 6 % werden ärztlich versorgt, wobei 80–90 % der Epistaxen idiopathisch auftreten [1]. Epistaxis ist ebenso ein Risikoindikator für intrazerebrale Blutungen, sowohl in Kombination als auch unabhängig von Aspirin-Einnahme [2].

Die stark durchblutete Nasenschleimhaut wird grundsätzlich von den Rami ethmoidii aus der Arteria carotis interna sowie von Ästen der Arteriae facialis et maxillaris aus der Arteria carotis externa versorgt (Abb. 2). Aus diesen anatomischen Grundlagen ergibt sich die Einteilung der Epistaxis in die anteriore und die posteriore Epistaxis, wobei die anteriore Epistaxis aus dem Kiesselbach’schen Plexus mit 90 % der Fälle wesentlich häufiger ist und die posteriore Form aus den A. sphenopalatinae zum Teil sogar asymptomatisch oder nur indirekt über Symptome wie Übelkeit, Bluterbrechen, Anämie, Hämoptysis oder Melaena auffallen kann [3]. Unzählige arteriovenöse Anastomosen im Kapillarbereich des Plexus Kiesselbachi werden fein reguliert und garantieren eine konstante Perfusion der Gefäße im Bereich der nasalen Weichteile unabhängig von Blutdruck und Sympathikusaktivität [4].

Eingelangt am 6. Jänner 2012; angenommen nach Revision am 25. Februar 2012; Pre-Publishing Online am 26. März 2012

Aus dem Aö. Krankenhaus Zell am See

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. René R. Wenzel, Allgemeines öffentliches Krankenhaus Zell am See, A-5700 Zell am See, Paracelsusstraße 8; E-Mail: rene@rrwenzel.at

Pathophysiologische Ursachen der Epistaxis

Die häufigsten Ursachen der Epistaxis, an die man differenzialdiagnostisch denken sollte, sind in Tabelle 1 zusammengefasst [5].

Epistaxis wird in Krankenhausaufnahmen signifikant häufiger in den Wintermonaten sowie an Wochenenden und Feiertagen gesehen; trockene Luft, „Nasenbohren“ und andere lokale Faktoren begünstigen eine Epistaxis. Ein Zusammenhang zu Mondphasen besteht nicht [6, 7]. Patienten mit Rhinitis allergica, aber auch mit anatomischen Varianten, Gefäßanomalien (z. B. M. Osler) sowie Patienten, die Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin, Clopidogrel) einnehmen, haben eine deutlich höhere Inzidenz für Epistaxis. So besteht ein 2-fach erhöhtes Risiko für eine Epistaxis bei regelmäßiger Einnahme von Aspirin oder Clopidogrel; das Risiko der Epistaxis ist unter Clopidogrel tendenziell sogar etwas niedriger als unter Aspirin [2, 8, 9].

Jedoch findet sich nicht nur eine saisonale, sondern auch eine zirkadiane Rhythmik, die den Schwankungen des arteriellen Blutdrucks entspricht; epidemiologische Studien zum Auftreten der Epistaxis fanden tageszeitliche Abhängigkeiten, wie wir sie auch beim Blutdruck finden [10, 11].

■ Einfluss einer arteriellen Hypertonie auf die Epistaxis

Die Fragestellung nach einem Zusammenhang zwischen Epistaxis und Hypertonie ist uralt und wurde schon vor > 50 Jahren diskutiert und in – meist epidemiologischen – Studien untersucht [12–15]. Bis heute fehlt der Nachweis eines eindeutigen Zusammenhangs.

Grundsätzlich sollte man zwischen der akuten hypertensiven Krise im Rahmen einer Epistaxis und chronisch erhöhten Blutdruckwerten unterscheiden.

Akute hypertensive Krise bei Epistaxis

In fast allen Studien zur Epistaxis finden sich in der Akutphase erhöhte Blutdruckwerte; diese werden von den allermeisten Autoren als Folge der akuten psychischen Reaktion auf die Epistaxis gesehen. Allerdings sind in einigen Studien die Blutdruckwerte bei Hypertonikern höher als bei vermeintlichen Normotonikern (Tab. 2, 3).



Abbildung 1: „Nasenbluten“ im Alltag.

In einer Studie wurde die Wirkung des Benzodiazepins Diazepam auf die hypertensiven Blutdruckwerte im Rahmen einer akuten Epistaxis untersucht; Diazepam führte zu keiner signifikanten Senkung des Blutdrucks, woraus die Autoren etwas simplifizierend schlussfolgerten, dass die Hypertonie nicht durch die Aufregung, sondern als primärer Faktor der Epistaxis gewertet werden sollte. Allerdings klärt diese Studie den ursächlichen Zusammenhang zwischen Aufregung und Epistaxis nicht, da ja Diazepam nicht vor Auftreten der Epistaxis gegeben wurde [25].

Chronische Hypertonie als Ursache einer Neigung zu Epistaxis

Zunächst muss festgehalten werden, dass es bis heute keine kontrollierte prospektive Studie gibt, die nach aktuellen wissenschaftlichen Qualitätskriterien einen Zusammenhang zwischen chronischer Hypertonie und Epistaxis nachweist oder ausschließt.

Die vorliegende Übersichtsarbeit hat daher versucht, aus den publizierten Studien der vergangenen 60 Jahre diejenigen zusammenzufassen, die eine einigermaßen akzeptable Qualität aufweisen (Mindestfallzahl $n > 20$, Veröffentlichung in einem Journal mit Peer Review, nachvollziehbare Methodik). Die Tabellen fassen die derzeit verfügbaren positiven (Tab. 2) und negativen (Tab. 3) Studien hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Epistaxis und Hypertonie zusammen.

Insgesamt konnten in der Literatur (PubMed-basiert) 15 Studien gefunden werden, die den o. g. Kriterien entsprechen. Davon sind 10 Studien retrospektiv.

Insgesamt findet sich in 6 von 15 Studien ein Zusammenhang von arterieller Hypertonie und Epistaxis, wobei diese meist auf der Basis einer Analyse von Krankengeschichten und Befragungen beruhen. Art und Zeitpunkt der Blutdruckmessung sind unklar.

Die restlichen 9 Studien verneinen einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und Epistaxis. Interessant ist auch die Häufigkeit einer Epistaxis, die je nach Studie bei 5–15 % liegt. Geht man davon aus, dass die Prävalenz der Hypertonie in der Bevölkerung – auch schon zum Zeitpunkt der Studien –

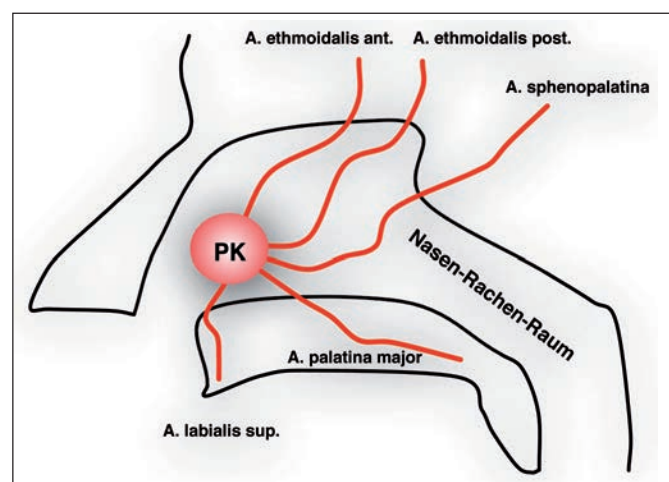


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Nasen-Rachen-Raums mit der Gefäßversorgung des Plexus Kiesselbach (PK).

vorsichtig geschätzt bei 10–30 % lag, kann eine Assoziation von Epistaxis und Hypertonie nicht der Beweis für einen kausalen Zusammenhang sein.

Die größte Studie aus den Daten der „Health Examination Survey“ wurde bereits 1972 anhand von > 6600 Patientenfragebögen im *New England Journal of Medicine* publiziert; hier fand sich weder ein Zusammenhang zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck noch zur hypertensiven Retinopathie (Tab. 2) [13].

Zu allergischer Rhinitis besteht hingegen sehr wohl eine Korrelation [21]. Anscheinend besteht auch eine Korrelation zwischen Hypertoniedauer, linksventrikulärer Hypertrophie und Epistaxis [9, 15, 20]. Die septalen Gefäße der Nasenschleimhaut sind jedenfalls bei Hypertonikern signifikant kalibrierstärker und atherosklerotisch verändert [9, 15, 19, 20, 26]. Hingegen findet sich kein Zusammenhang zwischen hypertensiver Retinopathie und Risiko bzw. Schwere einer Epistaxis [13].

Die wesentliche Frage ist daher, ob die durch eine chronische Hypertonie bedingten atherosklerotischen Veränderungen der nasalen Gefäße und die dadurch bedingte Gefäßfragilität Einfluss auf das Risiko und die Schwere einer Epistaxis haben.

Begleiterkrankungen bei Hypertonie

Bei jedem Patienten mit Epistaxis sollte neben der gewissenhaften HNO-ärztlichen Untersuchung eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung erfolgen, um sekundäre systemische Ursachen einer Epistaxis zu erkennen. Im täglichen Alltag sind hier sicher am häufigsten der Gebrauch (bzw. Missbrauch) von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) inklusive Parkemed® sowie der (zu hinterfragende) Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin, Clopidogrel) zu nennen.

Wichtig ist, eine – klinisch bisher asymptomatische – Niereninsuffizienz rechtzeitig zu erkennen; es ist bekannt, dass schon bei leichter Urämie eine z. T. deutliche Störung der Thrombozytenfunktion besteht [27].

Empfehlungen für den klinischen Alltag

Bei Epistaxis muss immer an mögliche andere Ursachen gedacht werden. Eine Akuttherapie, gegebenenfalls mit passagerer Tamponade und anderen eventuell notwendigen HNO-ärztlichen Therapieformen, ist zielführend.

Jede Blutung, vor allem im Gesichtsbereich, führt zu einer emotionalen Reaktion mit Schreck, Angst und Sorge, die – vor allem über eine Sympathikusaktivierung – eine hypertensive Reaktion auslösen kann [28, 29]. Somit ist nicht jede Epistaxis primär Folge einer Hypertonie, sondern kann diese auslösen. Dennoch gibt es aufgrund der vorliegenden Datenlage Hinweise, dass eine Hypertonie die Entstehung einer Epistaxis möglicherweise begünstigt oder zumindest die Blutungsdauer verlängert [7]. Somit sollten in der Akutsituation in erster Linie beruhigende Maßnahmen (beruhigendes Einwirken auf den Patienten, Vertrauen schaffen, gege-

benenfalls Sedativa, z. B. Diazepam) angewendet werden. Die Gabe von Antihypertensiva sollte nur bei höheren Blutdruckwerten bzw. bei Symptomen (hypertensiver Notfall) erfolgen (z. B. Urapidil 12,5–25 mg i.v.). Zudem sollten andere Ursachen (Tab. 1) ausgeschlossen werden, eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin, Clopidogrel u. ä.) sowie oralen Antikoagulantien sollte kritisch auf eine noch bestehende Indikation überprüft werden.

Bei der Prävention der Epistaxis stehen sicherlich die anderen genannten Ursachen im Vordergrund; hierbei sollten vor allem die Austrocknung der Nasenschleimhäute und die mechanische Reizung („Nasenbohren“) vermieden werden. Sofern die arterielle Hypertonie überhaupt eine pathogenetische Rolle spielt, ist diese untergeordnet.

Da die Hypertonie epidemiologisch häufig auftritt, ist der Nachweis einer Assoziation mit der Epistaxis nicht als kausal zu sehen!

Unabhängig vom Auftreten einer Epistaxis muss eine vorhandene Hypertonie natürlich konsequent und ausreichend nicht-medikamentös oder medikamentös entsprechend den internationalen und nationalen Guidelines behandelt werden.

Anhand der derzeitigen, äußerst kontroversen Studienlage ist es sehr schwierig, eine evidenzbasierte Beziehung zwischen Hypertonie und Epistaxis herzustellen, obwohl es diesbezüglich doch einige schwache Hinweise und Tendenzen gibt. Eine anamnestisch bekannte und gut dokumentierte Hypertonie, das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie oder

Tabelle 1: Wichtige Ursachen einer Epistaxis. Mod. nach [5].

Trauma – Starkes Schnäuzen – „Nasenbohren“ – Fraktur – Intubation – Chirurgischer Eingriff	Erkrankungen des Nasenseptums – AIDS – Kokain – M. Wegener – Sarkoidose – Tuberkulose – Syphilis – Polychondritis
Austrocknung – Trockene kalte Luft – Nasale Sauerstofftherapie – Nasensprays – Septumdeviation/-perforation	Hämatologische Erkrankungen – Leukämie – Multiples Myelom – Thrombozytopenie
Entzündungen – Allergische Rhinitis – Sinusitis	Neoplasmen – Angiofibrome – Adenokarzinome – Lymphome
Medikamentöse Störung der Blutgerinnung bzw. der Thrombozytenfunktion – NSAR – Aspirin – Orale Antikoagulantien – Heparine	Anatomische Veränderungen – Polypen – Teleangiektasien
Gerinnungsstörungen – Alkoholismus – Lebererkrankungen – Niereninsuffizienz – Hämophilie – von-Willebrand-Erkrankung – Diabetes mellitus – Disseminierte intravasale Koagulopathie	

Tabelle 2: Übersicht relevanter Studien, die einen Zusammenhang von Hypertonie und Epistaxis aufzeigen.

Studie	Studienpopulation (n)	Studiendesign	Hypertonienachweis	Outcome und Message	Qualität
Mitchell et al. [12]	374	Retrospektiv Review der Krankengeschichten von 1952–1956 am Radcliff Infirmary Hospital, Oxford	Blutdruckmessung wäh- rend des stationären Auf- enthalts	4,5 % der wegen Hypertonie aufgenommenen Patien- ten hatten Nasenbluten. 32 Patienten mit prädisponie- renden Faktoren („nasal disease“) hatten eine der gesunden Bevölkerung entsprechende Normal- verteilung des diastolischen BD, 89 Patienten ohne nasale Vorerkrankung/Schädigung hatten eine deutlich nach rechts verschobene Normalverteilung der diastolischen BD-Werte.	Mäßig gut
Charles et al. [14]	194	Retrospektiv, Review der Kran- kengeschichten, Vergleich einer Gruppe mit prädisponierendem Faktor für Epistaxis (Trauma, Teleangiectasie, Thrombopenie, Gerinnungsstörung, n = 26) und einer Gruppe ohne prädisponie- rende Faktoren (n = 168)	Blutdruckmessung nach Erholung von der Epista- xis Blutdruck-Score als Differenz des beobachte- ten zum altersentspre- chend erwarteten Blut- druck	Patienten ohne prädisponierende Faktoren für Epistaxis hatten signifikant erhöhte Blutdruckwerte (Männer: +24/+20 mmHg, Frauen: +9/+13 mmHg; p < 0,01).	Mäßig gut
Herkner et al. [16]	213 Patienten mit Epistaxis mit 213 nach Alter und Geschlecht gematchten Kontroll- personen	Prospektiv, offen Querschnitts- studie mit Kontrollgruppe	Patienten mit Epistaxis in der Notaufnahme (Wien), 24-h-ABDM zum Nachweis einer anhaltenden Hypertonie	Patienten mit Epistaxis haben signifikant höhere Blut- druckwerte als Personen der Kontrollgruppe (161/84 vs. 144/75 mmHg; p < 0,001). 79 % der Patienten mit hypertensiver Krise während der Epistaxis hatten eine anhaltende Hypertonie. Patienten mit Hypertonie hatten signifikant mehr Episoden einer Epistaxis (p < 0,01).	Gut
Herkner et al. [17]	271 Patienten mit Epistaxis	Retrospektiv, Kohortenstudie Kontrollgruppe mit n = 101 Kon- trollpersonen ohne Epistaxis	Blutdruckmessung bei Aufnahme sowie Anam- nese einer arteriellen Hypertonie	Mittels eines logistischen Regressionsmodells konnte ein Zusammenhang zwischen Epistaxis und Hypertonie hergestellt werden. Patienten mit Epistaxis haben höhere BD-Werte als Kontrollpersonen.	Mäßig gut
Isezuo et al. [18]	62 (31 Männer und 31 Frauen), die in einem Zeitraum von 11 Jahren mit Epistaxis vorstellig wurden	Retrospektive Studie Kontroll- gruppe (n = 76) nach Alter und Geschlecht gematcht (Kontroll- personen hatten Blutungen, jedoch nicht aus den Nasen- löchern)	Blutdruckmessung bei Aufnahme sowie Anam- nese einer arteriellen Hypertonie und positive Familienanamnese für Hypertonie	Epistaxisgruppe hat unter anderem signifikant höhere RR-Werte (p = 0,001) und häufiger anamnestisch eine Hypertonie (32 % vs. 8 %; p < 0,02) und eine positive Familienanamnese für Hypertonie (13 % vs. 3 %; p < 0,02) als die Vergleichsgruppe.	Schlecht
Monjas- Cánovas et al. [7]	168 (68 % Männer, 32 % Frauen; medianes Alter 65 Jahre [p25: 53 Jahre bis p75: 75 Jahre]). Dauer: 8 Jahre	Retrospektiv-deskriptive Studie ohne Kontrollgruppe	Keine Angaben (Gelegen- heits-Blutdruckmessung?)	68 % der Epistaxen hatten systemischen Ursprung, davon 56 % aufgrund von Hypertonie. 64 % der Patien- ten mit wiederholt auftretenden Blutungen waren thera- pierte Hypertoniker.	Schlecht

Tabelle 3: Übersicht relevanter Studien, die keinen Zusammenhang von Hypertonie und Epistaxis aufzeigen [9, 13, 15, 17–19, 27–29]

Studie	Studienpopulation (n)	Studiendesign	Hypertonienachweis	Outcome und Message	Qualität
Weiss et al. [13]	6672 Patienten mittels Patientenfragebogen	Retrospektiv Daten aus der Health Examination Survey 1960–1962 (USA)	Selbstberichtete Symptomenhäufigkeit in Abhängigkeit des systolischen Blutdruckes	Häufigkeit der Epistaxis (%): 11,0/11,6/9,7 % (syst. BD < 140/140–159/> 160 mmHg; n. s.) 11,4/9,4/12,2 % (diast. BD < 90/90–99/> 100 mmHg; n. s.) Keine Korrelation mit dem Nachweis einer hypertensiven Retinopathie!	Gut
Petruson et al. [15]	391 Männer mit Geburtsjahr 1913	Retrospektiv Befragung hinsichtlich Anamnese für Epistaxis	Einmalige Blutdruckmessung bei Vorstellung	Kein Zusammenhang zwischen erhöhten RR-Werten und Epistaxis	Schlecht
Beran et al. [19]	121	Retrospektiv (?) Kontrollgruppe	Office-Blutdruckmessung	Blutdruck-Normalverteilung vergleichbar mit Kontrollgruppe (n. s.) In 42 % positive Familienanamnese für Epistaxis!	Schlecht
Lubianca-Neto et al. [9]	121 hypertensive Patienten mit RR $\geq$ 140/90 mmHg	Prospektiv, offen Einteilung in 2 Gruppen ($\geq$ 160/100 mmHg vs. $\geq$ 140/90 mmHg)	Office-Blutdruckmessung	Epistaxis in der Gruppe der Patienten mit höheren Blutdruckwerten gleich häufig	Mäßig
Lubianca-Neto et al. [20]	323 Personen mit Hypertonie	Prospektiv Umfrage bei Patienten mit Hypertonie (Beobachtungsstudie)	Keine Angaben	Keine Assoziation von Epistaxis und Grad der Hypertonie (WHO/ISH). Hypertoniedauer und Vorhandensein einer linksventrikulären Hypertrophie sind tendenziell mit Epistaxisepisodes assoziiert. Jedoch fanden sich bei den Hypertonikern bei der Rhinoskopie verdickte nasale Septalgefäße.	Mäßig gut
Fuchs et al. [21]	1174 (> 18 Jahre), repräsentative Gruppe für die Bevölkerung von Porto Alegre, Brasilien	Retrospektive Querschnittsstudie ohne Kontrollgruppe Epistaxis definiert als jede nicht-traumatische Blutungsepisode	Mittelwert zweier Blutdruckwerte > 160/95 mmHg oder antihypertensive Therapie	Hypertonieprävalenz in der Hypertoniegruppe 14,7 %, in der Therapiegruppe 24,1 % Relatives Risiko für Epistaxis 1,24 für die letzten 6 Monate; 0,79 ohne Assoziation mit arterieller Hypertonie	Mäßig
Theodosis et al. [22]	80, davon 42 mit Epistaxis und 38 dazu gematchte Kontrollpersonen	Prospektiv	RR-Wert zum Aufnahmezeitpunkt und 24-h-ABDM	43 % der Epistaktiker und 29 % der Kontrollgruppe hatten definitiv eine arterielle Hypertonie (n. s.)	Gut
Knopholz et al. [23]	36 Patienten mit Epistaxis wurden nach den RR-Werten gemäß den JNC-VI-Kriterien in 3 Gruppen unterteilt	Prospektiv, offen Patienten wurden nach einer Epistaxis-Episode ein Jahr lang nachverfolgt	Wöchentliche Routine-RR-Messungen sowie bei Neuauftreten von Epistaxis	Keine Epistaxis-Inzidenzunterschiede in Abhängigkeit der Hypertoniegrade (Grad 1: 76 ± 4 , Grad 2: $8,0 \pm 4$, Grad 3: $8,2 \pm 4$ Episoden/Jahr; n. s.). Die Blutdruckwerte während der Epistaxisepisodes unterscheiden sich nicht von den RR-Werten in Normalsituationen (157 ± 22 vs. 154 ± 19 mmHg systolisch; n. s.).	Gut
Page et al. [24]	219 Patienten mit schwerer Epistaxis (HNO-Notaufnahme der Uniklinik Amiens, Frankreich)	Retrospektive 6-jährige Studie	Hypertonie: antihypertensive Therapie sowie Mittelwert aller Blutdruckmessungen während des stationären Aufenthalts	Kein Unterschied der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und einer vorbestehenden Hypertonie in Abhängigkeit der Schwere der Epistaxis (n. s.) BD-Werte: Bei Aufnahme: 147/80 mmHg Bei Entlassung: 128/71 mmHg	Mäßig gut

anderer Hinweise auf eine chronische arterielle oder sekundäre Hypertonie (z. B. Niereninsuffizienz, Fundus hypertonicus u. ä.) sind unabhängig von der Epistaxis wichtige Hinweise, dass tatsächlich eine Hypertonie vorliegt. Da eine arterielle Hypertonie in jedem Fall zielgerichtet behandelt werden muss, spielt der Zusammenhang zwischen Hypertonie und Epistaxis somit in der chronischen Therapie eine untergeordnete Rolle.

■ Relevanz für die Praxis

Zur Prävention einer Epistaxis sollten die häufigen Ursachen beachtet werden. Hier sind insbesondere der kritische Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin, Clopidogrel u. a.) sowie Antikoagulantien zu beachten. Auch Schmerzmittel, insbesondere die nicht-steroidalen Antirheumatika, sollten zurückhaltend eingesetzt werden. Eine fachmännische Pflege der Nasenschleimhäute sowie Vermeidung mechanischer Reizungen („Nasenbohren“) sind zu empfehlen.

Die arterielle Hypertonie als Auslöser spielt – wenn überhaupt – eine untergeordnete Rolle. Bei jedem Patienten mit und ohne Epistaxis sollte der Blutdruck unter Basisbedingungen gemessen und bei erhöhten Werten idealerweise mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung (24-Stunden-ABDM) das Vorliegen einer Hypertonie untersucht werden.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel

Medizinstudium an den Universitäten Padova, Berlin und Heidelberg, 1991 Promotion am deutschen Herzzentrum der Freien Universität Berlin. Ausbildung in Innerer Medizin, Nephrologie und Kardiologie in Basel, Bern, Rochester und Essen. 2000 Habilitation (Universitätsklinik Essen). Seit 2002 Facharzt für Innere Medizin, Nephrologie und Kardiologie. Seit 2003 Vorstand der Abteilung für Innere Medizin am A.Ö. Krankenhaus Zell am See. Seit 2007 Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH), seit 2008 „Clinical Hypertension“-Spezialist der „European Society of Hypertension“ (ESH). Er unterrichtet an der Paracelsus Universitätsklinik Salzburg, der Universitätsklinik Duisburg-Essen und bei diversen Ärztefortbildungen (Bund Deutscher Internisten u. ä.).



Literatur:

1. Pope LE, Hobbs CG. Epistaxis: An update on current management. Postgrad Med J 2005; 81: 309–14.
2. Saloheimo P, Juvela S, Hillbom M. Use of aspirin, epistaxis, and untreated hypertension as risk factors for primary intracerebral hemorrhage in middle-aged and elderly people. Stroke 2001; 32: 399–404.
3. Kucik CJ, Clenney T. Management of epistaxis. Am Fam Physician 2005; 71: 305–11.
4. Hashimoto M, Sommerlad U, Pleschka K. Sympathetic control of blood flow to avas and capillaries in nasal and facial tissues supplied by the internal maxillary artery in dogs. Pflugers Arch 1987; 410: 589–95.
5. Reiss M, Reiss G. [Epistaxis: diagnosis and therapy]. Med Monatsschr Pharm 2010; 33: 410–7.
6. Walker TW, Macfarlane TV, McGarry GW. The epidemiology and chronobiology of epistaxis: An investigation of Scottish hospital admissions 1995–2004. Clin Otolaryngol 2007; 32: 361–5.
7. Monjas-Canovas I, Hernandez-Garcia I, Mauri-Barbera J, et al. Epidemiology of epistaxes admitted to a tertiary hospital. Acta Otorrinolaringol Esp 2010; 61: 41–7.
8. Rainsbury JW, Molony NC. Clopidogrel versus low-dose aspirin as risk factors for epistaxis. Clin Otolaryngol 2009; 34: 232–5.
9. Lubianca-Neto JF, Bredemeier M, Carvalho EF, et al. A study of the association between epistaxis and the severity of hypertension. Am J Rhinol 1998; 12: 269–72.
10. Manfredini R, Gallerani M, Portaluppi F. Seasonal variation in the occurrence of epistaxis. Am J Med 2000; 108: 759–60.
11. Manfredini R, Portaluppi F, Salmi R, et al. Circadian variation in onset of epistaxis: Analysis of hospital admissions. BMJ 2000; 321: 1112.
12. Mitchell JR. Nose-bleeding and high blood pressure. BMJ 1959; 1: 25–7.
13. Weiss NS. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. The United States Health Examination Survey of Adults. N Engl J Med 1972; 287: 631–3.
14. Charles R, Corrigan E. Epistaxis and hypertension. Postgrad Med J 1977; 53: 260–1.
15. Petruson B, Rudin R, Svardsudd K. Is high blood pressure an aetiological factor in epistaxis? ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1977; 39: 155–60.
16. Herkner H, Laggner AN, Mullner M, et al. Hypertension in patients presenting with epistaxis. Ann Emerg Med 2000; 35: 126–30.
17. Herkner H, Havel C, Mullner M, et al. Active epistaxis at ED presentation is associated with arterial hypertension. Am J Emerg Med 2002; 20: 92–5.
18. Isezu SA, Segun-Busari S, Ezunu E, et al. Relationship between epistaxis and hypertension: A study of patients seen in the emergency units of two tertiary health institutions in Nigeria. Niger J Clin Pract 2008; 11: 379–82.
19. Beran M, Petruson B. Occurrence of epistaxis in habitual nose-bleeders and analysis of some etiological factors. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1986; 48: 297–303.
20. Lubianca Neto JF, Fuchs FD, Facco SR, et al. Is epistaxis evidence of end-organ damage in patients with hypertension? Laryngoscope 1999; 109: 1111–5.
21. Fuchs FD, Moreira LB, Pires CP, et al. Absence of association between hypertension and epistaxis: A population-based study. Blood Press 2003; 12: 145–8.
22. Theodosios P, Mouktaroudi M, Papadogiannis D, et al. Epistaxis of patients admitted in the emergency department is not indicative of underlying arterial hypertension. Rhinology 2009; 47: 260–3.
23. Knopfholz J, Lima-Junior E, Precama-Neto D, et al. Association between epistaxis and hypertension: A one year follow-up after an index episode of nose bleeding in hypertensive patients. Int J Cardiol 2009; 134: e107–e109.
24. Page C, Biet A, Liabeuf S, et al. Serious spontaneous epistaxis and hypertension in hospitalized patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011; 268: 1749–53.
25. Thong JF, Lo S, Houghton R, et al. A prospective comparative study to examine the effects of oral diazepam on blood pressure and anxiety levels in patients with acute epistaxis. J Laryngol Otol 2007; 121: 124–9.
26. Ibrashi F, Sabri N, Eldawi M, et al. Effect of atherosclerosis and hypertension on arterial epistaxis. J Laryngol Otol 1978; 92: 877–81.
27. Kim HJ, Kim KM, Koo TY, et al. Prevalence of abnormal in vitro closure time using the platelet function analyzer-100 in chronic kidney disease patients and analysis of associated factors. Clin Nephrol 2011; 76: 195–200.
28. Wenzel RR, Allegranza G, Binggeli C, et al. Differential activation of cardiac and peripheral sympathetic nervous system by nifedipine: Role of pharmacokinetics. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1607–14.
29. Wenzel RR, Bruck H, Noll G, et al. Anti-hypertensive drugs and the sympathetic nervous system. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: S43–S52.

Buchbesprechung

■ Interessenkonflikte in der Medizin. Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten

K. Lieb, D. Klemperer, W.-D. Ludwig (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, 2011, 1. Auflage, kartoniert, 300 S., ISBN 978-3-642-19841-0, EUR [A] 61,70

Die Autoren stellen in dem oben genannten Buch sehr deutlich mögliche Interessenkonflikte im Bereich der medizinischen Behandlung dar. Insbesondere machen die Autoren deutlich, dass Angehörige aus den Berufsgruppen der Gesundheitsberufe äußerst sensibel in ihrem Umgang sowohl mit der Industrie als auch in sonstigen Bereichen, in denen finanzielle Zuwendungen getätigt werden, sein müssen.

Das Buch gliedert sich in einen allgemeinen Teil und in die Definition des Interessenkonflikts. Auch der darin enthaltene psychologische Effekt wird betont.

Ein gesondertes Kapitel wird dem Interessenkonflikt in der Medizin aus medizinethischer Perspektive gewidmet, wo insbesondere auf die Geltung von standesethischen Kodizes verwiesen wird. Dankenswerterweise nehmen die Autoren auch eine Abgrenzung zwischen Interessenkonflikten und tatsächlichem Fehlverhalten (Korruption) vor und legen dar, dass die finanzielle Beziehung mit angemessener fachlicher Gegenleistung grundsätzlich zulässig ist, insbesondere dann, wenn der erbrachten Leistung eines Angehörigen eines Gesundheitsberufes eine angemessene Gegenleistung gegenübersteht. Besonders ist dabei Augenmerk darauf zu legen, dass die erbrachte Leistung für die Allgemeinheit potenziell nützlich ist, wie insbesondere bei der Durchführung von klinischen Studien. Zurecht verweisen die Autoren jedoch darauf, dass dann ein Interessenkonflikt vorliegen bzw. der Anschein eines solchen erweckt werden könnte, wenn beispielsweise langjährige Berater im Rahmen der Bewertung von Leitlinien auch Produkte eines Herstellers bewerten sollen, die sie seit Jahren beraten bzw. deren Studien sie durchgeführt haben. Klar unter den Begriff des Fehlverhaltens, wenn nicht sogar schon unter den Begriff Korruption zu subsumieren ist das Eingehen von finanziellen Beziehungen ohne angemessene fachliche Gegenleistung.

Um die Sensibilisierung für dieses Thema zu erwecken, führen die Autoren auch internationale Empfehlungen zum Umgang mit Interessenkonflikten an, um so unterschiedliche Verhaltensweisen aufzuzeigen.

Ein gesondertes großes Kapitel ist dem Bereich Interessenkonflikt in der Patientenversorgung gewidmet. Die Autoren zeigen auf, dass zwar das Zusammenspiel zwischen Arzt und

Industrie für die Praxis und die Klinik und insbesondere für die Durchführung von Forschungen unabdingbar ist, machen jedoch auch darauf aufmerksam, dass hier ein besonders sensibler Umgang und insbesondere ein transparenter Umgang erforderlich sind. Dies gilt vor allem im Bereich von Vertreterbesuchen bzw. auch für die Finanzierung von Fortbildungsveranstaltungen, wobei diesem Teil ein gesondertes Kapitel gewidmet ist. Im Kapitel „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie“ wird dargestellt, was unter „ethischem Pharmamarketing“ zu verstehen ist, und es werden verbindliche Richtlinien für mehr Transparenz vorgestellt.

Ein weiteres Kapitel widmet sich dem Thema „Interessenkonflikte in Aus-, Weiter- und Fortbildung“. Zurecht wird ausgeführt, dass die ärztliche Aus-, Weiter- und Fortbildung unabdingbare Voraussetzung ist und selbstverständlich entsprechende Finanzierungen vorhanden sein müssen. Dennoch verweisen die Autoren begründeterweise darauf, dass sowohl die Industrie als auch die Angehörigen von Gesundheitsberufen, insbesondere Ärzte, gehalten sind, Beeinflussungen aufgrund der finanzierten Aus-, Weiter- und Fortbildungen weitestgehend auszuschließen. Zu diesem Zweck schlagen die Autoren in Anlehnung an das italienische Vorbild die Schaffung eines unabhängigen Fonds zur Finanzierung von Fort-, Weiter- und Ausbildung vor, um nicht die Zuwendung von einzelnen industriellen Unternehmen an einzelne Ärzte und dadurch bedingtes Misstrauen zu schüren.

Ein eigenes Kapitel ist auch der Thematik „Interessenkonflikt in der Forschung“ gewidmet, wo dargelegt wird, dass die Forschung selbstverständlich von der Industrie gesponsert werden muss, um diese überhaupt möglich zu machen, andererseits hier optimale Transparenz erforderlich ist, um nicht in den Verruf der Korruption bzw. der „bestellten“ Forschungen zu kommen. Aus diesem Grund wird auch die Forderung nach Transparenz dahingehend gestellt, dass Studien unabhängig von pharmazeutischen Unternehmen geplant und durchgeführt werden sollen. Unabdingbare Voraussetzung dafür ist jedoch, dass pharmazeutische Unternehmen verpflichtet werden, dafür finanzielle Mittel zur Verfügung zu stellen. Vorschlag der Autoren ist beispielsweise, dass ein prozentueller Anteil des Umsatzes oder der Marketingausgaben dafür herangezogen wird.

Zusammenfassend ist auszuführen, dass die Herausgeber durch die Vielzahl an unterschiedlichen Themenbereichen die Interessenkonflikte in der Medizin aufzeigen und durch das Anbieten von konkreten Lösungsmöglichkeiten interessant aufgezeigt haben, wo nach wie vor in der Praxis Handlungsbedarf besteht.

RA Dr. Monika Ploier, Wien

Interessenkonflikte in der Medizin

M. Ploier

In Anlehnung an die in dieser Ausgabe ebenfalls erschienene Rezension des Buches „Interessenkonflikte in der Medizin. Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten“ von Lieb/Klemperer/Ludwig werden in diesem Beitrag vereinzelte Interessenkonflikte in der Medizin beispielhaft ohne Anspruch auf Vollständigkeit dargestellt.

Bei dem Schlagwort „Interessenkonflikte in der Medizin“ wird sofort an das Thema Korruption in der Medizin durch Leistungen ohne Gegenleistung seitens der Industrie an Ärzte oder Angehörige sonstiger Gesundheitsberufe oder an die „Bestellung“ von klinischen Studien, um ein neues Medizinprodukt oder Arzneimittel problemlos in Verkehr bringen zu können, gedacht. Dabei wird jedoch teilweise sehr undifferenziert argumentiert und nicht berücksichtigt, dass gerade die Forschung und Weiterentwicklung im Bereich der Medizin die hohen finanziellen Mittel der Industrie dringend benötigen, da andernfalls die Forschung in Österreich zum Erliegen käme.

Die Zusammenarbeit zwischen Industrie und den Angehörigen bzw. Institutionen des Gesundheitswesens ist somit unabdingbare Voraussetzung für die Forschung in Österreich, benötigt jedoch bestimmte Transparenzregeln, um nicht in den Verruf eines Interessenkonflikts zu geraten.

Seit Einführung der Anti-Korruptionsregelungen zu Beginn 2008 in das Strafgesetzbuch wird vermehrt sehr sensibel mit diesem Thema umgegangen. Dies zeigt sich schon daran, dass sowohl der Dachverband der pharmazeutischen Unternehmen Österreichs (Pharmig) als auch der Dachverband der Medizinprodukteunternehmen Österreichs (Austromed), die Medizinischen Universitäten sowie die Österreichische Ärztekammer Verhaltenskodizes und Richtlinien vorsehen, wie bei der Finanzierung von Fortbildungen, Kongressen und dem Sponsoring von klinischen Studien vorzugehen ist.

■ Rechtliche Grundlagen

Im Bereich des Antikorruptionsstrafrechts wird zwischen der Geschenkkannahme/Bestechung im privaten und im öffentlichen Bereich unterschieden.

Geschenkkannahme im privaten Bereich, § 168c Abs. 1 StGB: „Ein Bediensteter oder Beauftragter eines Unternehmens, der im geschäftlichen Verkehr für die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung einer Rechtshandlung von einem anderen für sich oder einen Dritten einen Vorteil fordert, annimmt oder sich versprechen lässt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren zu bestrafen.“

Bestechung im privaten Bereich, § 168d StGB: „Wer einem Bediensteten oder Beauftragten eines Unternehmens im geschäftlichen Verkehr für die pflichtwidrige Vornahme oder Unter-

lassung einer Rechtshandlung für ihn oder einen Dritten einen nicht bloß geringfügigen Vorteil anbietet, verspricht oder gewährt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren zu bestrafen.“

Bestechlichkeit im öffentlichen Bereich, § 304 StGB: „Ein Amtsträger oder Schiedsrichter, der für die pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäfts einen Vorteil für sich oder einen Dritten fordert, annimmt oder sich versprechen lässt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren zu bestrafen. [...] Übersteigt der Wert des Vorteils 3000 Euro, so ist der Täter mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren zu bestrafen.“

§ 305 StGB: „Ein Amtsträger oder Schiedsrichter, der für die pflichtgemäße Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäfts entgegen einem dienst- oder organisationsrechtlichen Verbot einen Vorteil für sich oder einen Dritten annimmt oder sich versprechen lässt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren zu bestrafen.“

Bestechung im öffentlichen Bereich, § 307 StGB: „Wer einem Amtsträger oder Schiedsrichter für die pflichtgemäße Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäfts einen Vorteil für ihn oder einen Dritten anbietet, verspricht oder gewährt, ist mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren zu bestrafen.“

Die Bestimmungen des öffentlich-rechtlichen Bereichs nennen ausdrücklich den Begriff des „Amtsträgers“. Unter den Begriff des „Amtsträgers“ fallen Mitglieder eines verfassungsmäßigen Vertretungskörpers, wie z. B. die Nationalratsabgeordneten, Gemeindevertreter oder Landtagsabgeordneten, sofern sie in Ausübung ihrer gesetzlich festgelegten Pflichten handeln. Personen, die Aufgaben der Gesetzgebung, Verwaltung oder Justiz für österreichische Gebietskörperschaften oder Sozialversicherungsträger wahrnehmen, zählen ebenfalls zu den Amtsträgern, weshalb auf diese Personen die strengeren Korruptionsregeln anzuwenden sind als auf private Personen. Dasselbe gilt auch für Personen, die Aufgaben der Gesetzgebung, Verwaltung oder Justiz für andere Staaten sowie internationale Organisationen wahrnehmen. Darunter fallen demnach z. B. Richter oder auch Ärzte, die in einem öffentlich-rechtlichen Dienstverhältnis stehen. Eine Vielzahl von Ärzten, die z. B. bei der Gemeinde Wien, einem Bundesland oder den Medizinischen Universitäten beschäftigt sind, unterliegt somit dem Begriff des „Amtsträgers“ und sie sind somit von den Bestimmungen über Personen in einem öffentlich-rechtlichen Dienstverhältnis betroffen.

Unter den Begriff „Bedienstete“ im Bereich der Privatwirtschaft fallen sämtliche weisungsgebundene Arbeitnehmer eines Unternehmens sowie auch Beamte, sofern sie Aufgaben wahrnehmen, die in die so genannte nicht-hoheitliche Verwaltung fallen. Demgegenüber sind unter „Beauftragten“ Personen zu verstehen, die ein Unternehmen im Rechtsverkehr nach außen vertreten dürfen.

■ Was ist ein (strafbarer) Interessenkonflikt?

Die kolportierte Praxis, wonach Ärzte mit ihren Familien zu Medizinkongressen mit verlängertem, durch die Pharmaunternehmen gesponsertem Urlaub gefahren wären, entspricht weder der vormaligen durchgängigen Praxis noch der nunmehr gelebten. Einzelne „schwarze Schafe“ hat es immer gegeben und wird es vermutlich auch immer geben. Dennoch hält sich die oben genannte Darstellung, wenn es um die Finanzierung von Kongressbesuchen oder um die unbedingt erforderliche Finanzierung von klinischen Studien geht, hartnäckig und führt zum Teil auch zur Vermischung und Verunglimpfung von rechtlich Zulässigem mit rechtlich nicht Zulässigem.

Um Ärzten weiterhin die Möglichkeit zu bieten, zu grundsätzlich sehr teuren Medizinerkongressen zu fahren und so der Fortbildungsverpflichtung auch auf internationaler Ebene nachzukommen, ist die Übernahme – zumindest eines Teils – der Kosten durch den Arbeitgeber oder Dritte unabdingbar. Nur so kann die Qualität der österreichischen Medizin gewährleistet werden. Aufgrund der Korruptionsbestimmungen stellt sich daher die Frage, ob es für Ärzte oder Angehörige sonstiger Gesundheitsberufe überhaupt noch zulässig ist, die Kosten für derartige Fortbildungen auf dritte Personen überzuwälzen. Nach den Bestimmungen des Antikorruptionsstrafrechts und den darauf aufbauenden Verhaltenskodizes der diversen Berufsverbände ist die Finanzierung von Medizinkongressen und Fortbildungsveranstaltungen als Veranstalter unproblematisch, wenn ausschließlich die Wissensvermittlung im Vordergrund steht und z. B. von keinem der teilnehmenden Ärzte eine Teilnahmegebühr eingefordert wird.

Anders ist die Sache jedoch zu beurteilen, wenn ein Pharmaunternehmen die Teilnahmegebühren der Ärzte übernimmt, diese persönlich einlädt, die Reise- und Unterkunftskosten übernimmt, ohne dafür eine entsprechende Gegenleistung, wie z. B. einen Vortrag dieses Arztes im Rahmen des Kongresses, zu erhalten.

Aus diesem Grund haben diverse Interessenvertretungen vorsorglich Verhaltenskodizes erlassen, um ihre Mitglieder nicht in Gefahr der Verwirklichung eines Strafdelikts zu bringen. So haben u. a. die Österreichische Ärztekammer, der Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs (Pharmig), die Austromed, Vereinigung der Medizinprodukteunternehmen, sowie die Medizinische Universität Wien (MUW; als eine der ersten Institutionen, die sich mit der Thematik befasst haben) derartige Verhaltenskodizes entwickelt. Die Medizinische Universität Wien, deren Regelung sich auch die anderen medizinischen Universitäten sowie sonstigen Krankenanstalten-träger zum Vorbild genommen haben, legt z. B. ausdrücklich fest, dass

- die Geschenkkannahme durch einen bestimmten Mitarbeiter unzulässig ist. Zulässig sind daher ausschließlich Einladungen, Geschenke etc. an das Unternehmen. In Hinblick auf § 27 UG 2002 sind diese an die jeweilige Universitätsklinik bzw. Organisationseinheiten zu richten und von diesen anzunehmen. Die Universitätsklinik entscheidet in weiterer Folge, welcher Mitarbeiter welcher Einladung nachkommen darf,
- Forscher der MUW verpflichtet sind, eine an sie konkret gerichtete oder versprochene Schenkung, Einladung oder sonstige Vorteile grundsätzlich abzulehnen. Die Vorteilsgeber bzw. Firmen sind diesbezüglich an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit zu verweisen,
- die Einwerbung von Drittmitteln gemäß §§ 26 und 27 UG 2002 jedoch weiterhin zulässig ist,
- Mitarbeiter, die Einladungen zu Kongressen erhalten, bei welchen die Reisekosten der Teilnehmer von einer Firma getragen werden und keine Vortragstätigkeit vereinbart und kein Tagungsvorsitz übernommen wurde, abzulehnen haben. Die Firma ist darauf hinzuweisen, die Einladung an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit zu richten. Werden die Einladungen an die Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit gerichtet, legt diese in weiterer Folge fest, welche Mitarbeiter an dem Kongress teilnehmen,
- im Fall der Übernahme einer Vortragstätigkeit bzw. persönlichen Einladung zur Haltung eines Vortrages die anfallenden Reisekosten im Rahmen der Honorarleistung für die Vortragstätigkeit abgedeckt werden bzw. die Übernahme der Reisekosten durch die Firma gerechtfertigt ist, sodass die konkrete Einladung vom betroffenen Mitarbeiter angenommen werden kann. Zu beachten ist auch hier, dass eine Verhältnismäßigkeit bezüglich der Dauer des Kongresses und der übernommenen Reisekosten gegeben sein muss,
- die Annahme von Essenseinladungen nur dann zulässig ist, wenn sie auf das Pflegen freundschaftlicher Kontakte gerichtet ist, das in der Regel auch unter dem Aspekt der Gegenseitigkeit stattfindet. Essenseinladungen an eine bestimmte Person, die ausschließlich im Hinblick auf den beruflichen Kontakt erfolgen, dürfen grundsätzlich nicht angenommen werden.

Die Teilnahme an Veranstaltungen und Feiern ist dann unproblematisch, wenn nicht ausschließlich Mitarbeiter einer Universitätsklinik bzw. Organisationseinheit teilnehmen, sondern ein darüber hinausgehender größerer Personenkreis.

Ähnliche bzw. diesen Regelungen angepasste Regelungen finden sich auch z. B. im Pharmig-Verhaltenskodex. Dieser regelt u. a., dass Symposien, wissenschaftliche Kongresse, Workshops, Vorträge und ähnliche, auch kleinere Veranstaltungen anerkannte Mittel zur Verbreitung von Wissen und Erfahren über Arzneimittel und Therapien sowie zur Weiter- und Fortbildung sind. Demnach erklärt der Kodex auch die Organisation, Durchführung und/oder Unterstützung bzw. die Übernahme der Kosten der Teilnehmer für zulässig, wenn u. a. folgende Rahmenbedingungen eingehalten werden:

- Ausschließlich wissenschaftliche Informationen und/oder fachliche Fortbildung
- Ausschließliche Übernahme der Reisekosten, Verpflegungskosten, Übernachtungskosten sowie Teilnahmegebühr.

Keine Übernahme hingegen für Freizeit- und/oder Unterhaltungsprogramme. Keine Einladung von Begleitpersonen der Teilnehmer

- Dokumentation der Anwesenheit der Teilnehmer
- Der Tagungsort muss dem Zweck der Veranstaltung dienen und darf sich nicht an seinem Freizeitwert orientieren
- Die Einladung von Personen als Teilnehmer oder Referenten an diesen Veranstaltungen darf nicht von der Empfehlung, Verschreibung oder Abgabe bestimmter Arzneimittel abhängig gemacht werden
- Das Honorar für Vortragstätigkeiten muss der erbrachten Leistung angemessen sein

Quintessenz all dieser Kodizes betreffend Kongressfinanzierung ist somit, dass der Transfer von Wissen sowie die Weiterentwicklung medizinischer Forschung nicht gehemmt werden sollen. Auch dem Gesetzgeber ist selbstverständlich bewusst, dass die medizinische Forschung ohne entsprechende Sponsorengelder nicht möglich ist und diese Gelder selbstverständlich an eine entsprechende Gegenleistung geknüpft sind. Grundsätzlich weiterhin finanziert werden soll daher die Förderung von wissenschaftlichen Zielen, Zwecken und Fortbildungen im gesetzlich zulässigen Rahmen, wobei durch den Erlass der Verhaltenskodizes entsprechende Transparenz geschaffen werden sollte.

Soweit überblickbar besteht derzeit noch keine höchstgerichtliche Rechtsprechung zu strafrechtlich relevantem Verhalten in Bereich der Medizin. Bei Einhaltung der oben

genannten Richtlinien ist nicht davon auszugehen, dass die Finanzierung von Studien bzw. eine adäquate Gegenleistung für entsprechende medizinische Beratung bzw. Teilnahme an Kongressen ohne entsprechende private Finanzierung von angehängten Urlauben, die Mitnahme von Begleitpersonen etc. als korruptes Verhalten angesehen wird und dadurch auch die entsprechende Transparenz möglich ist.

Jedenfalls etwas abzugewinnen ist dem Vorschlag in dem genannten Buch „Interessenkonflikte in der Medizin“, wonach pharmazeutische Unternehmen anstelle der direkten Finanzierung von klinischen Studien unter Umständen einen gewissen Beitrag ihres Umsatzes oder Marketingausgaben in einen unabhängigen Fonds stellen könnten, um so eine unabhängige Finanzierung von klinischen Studien erreichen zu können. Unbestritten ist jedoch, dass die Finanzierung der Weiter- und Fortbildung von Ärzten sowie die Finanzierung von klinischen Studien zur Fortentwicklung der medizinischen Wissenschaft allen Interessenkonflikten zum Trotz nur mit großer und großzügiger Unterstützung der Industrie möglich ist und auch in naher Zukunft nur mit dieser möglich sein wird. Zweifelsohne zu Recht werden dabei jedoch Transparenz und ein ethischer Umgang mit diesen Ressourcen verlangt.

Korrespondenzadresse:

RA Dr. Monika Ploier

Kanzlei CMS Reich-Rohrwig Hainz – Rechtsanwälte GmbH
A-1010 Wien, Ebendorferstraße 3

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

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



European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010; 11: Nr. 48*

Cardiovascular Risk Profile and Antihypertensive Treatment Kardiovaskuläres Risikoprofil und antihypertensive Behandlung

M. H. Olsen¹, E. Prescott², P. Nilsson³, R. Cifkova⁴

¹Cardiovascular Research Unit, Dept of Internal Medicine, Glostrup University Hospital; ²Dept of Cardiology, Bispebjerg University Hospital, Denmark; ³Dept of Clinical Sciences Medicine, University Hospital, Malmö, Sweden; ⁴Dept of Preventive Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

* Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von Otto Traindl und Jörg Slany

Die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen nimmt weltweit weiterhin zu, doch wurden Prävention und Behandlung während der vergangenen Jahre deutlich verbessert. Da die Behandlung nicht kurativ wirkt, ist die Prävention zu bevorzugen, obwohl sie bei einer viel größeren Zahl von Personen eine Intervention erforderlich macht. Um nicht allzu viele Personen unnötigerweise zu behandeln, ist es wichtig, diejenigen zu identifizieren, die das höchste Risiko aufweisen, in der Zukunft eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. Zu diesem Zweck wurden mehrere Verfahren zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos entwickelt. In Europa ist SCORE [1] das am häufigsten eingesetzte Bewertungssystem für Personen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes so wie die kardiovaskuläre Risikostratifizierungstabelle der European Society of Hypertension [2] für Personen mit Hypertonie. Viele Risikobeurteilungen überschätzen jedoch im Allgemeinen das kardiovaskuläre Risiko [3], da die verbesserte primäre und sekundäre kardiovaskuläre Prävention die Inzidenz von sowohl Myokardinfarkten als auch Letalitätszahlen [4] in vielen Ländern der westlichen Welt reduziert hat.

■ Das SCORE-System als Grundlage für Präventionsstrategien

Wie die ESH hat sich die European Society of Cardiology (ESC) auf die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen konzentriert, was sich in ihren Guidelines für die klinische Praxis widerspiegelt [5]. Bei Personen, mit Diabetes mellitus Typ 2, Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie, chronischer Nierenerkrankung (CKD) oder sehr hohen Werten von individuellen Risikofaktoren, aber ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung wird das Risiko, ein letales atherosklerotisches Ereignis zu erleiden, aus den SCORE-Tabellen ermittelt (Abb. 1) oder mit dem interaktiven HeartScore auf der ESC-Website (Online-Version oder PC-basiertes Programm: <http://www.escardio.org/Policy/prevention/tools/health-toolkit/Pages/HeartScore.aspx>) berechnet. HeartScore basiert auf Daten europäischer Populationsübersichten, für mehrere Länder liegen nationale Versionen vor. Das absolute Risiko für kardiovaskulären Tod innerhalb von 10 Jahren < 1 % ist als niedriges Risiko definiert, 1–4 % als moderates Risiko, 5–9 % als hoch und ≥ 10 % als sehr hoch. Im Allgemeinen gibt es 2 SCORE-Graphikversionen: eine für Populationen mit niedrigem (Bel-

gien, Frankreich, Italien, Luxemburg, Portugal, Spanien und Schweiz) und eine für solche mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Zusätzlich basiert jede der SCORE-Graphiken entweder auf dem Gesamt-Cholesterin oder der Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Ratio. Die Behandlungsziele für Blutdruck sowie andere kardiovaskuläre Risikofaktoren hängen von dieser Risikostratifizierung ab, aber es gibt keine allgemein anerkannten Schwellenwerte für den Beginn einer medikamentösen Behandlung. Für Personen mit einem 10-Jahres-Risiko für kardiovaskulären Tod < 5 % sind zusätzlich zu Nicht-rauchen, BMI < 25 kg/m² und 30 Min. moderater körperlicher Betätigung täglich die folgenden Ziele empfohlen: Blutdruck < 140/90 mmHg, Gesamtcholesterin < 5 mmol/l, LDL-Cholesterin < 3 mmol/l und Blutglukose < 6 mmol/l. Diese Grenzwerte sind willkürlich für den Blutdruck sowie das Cholesterin festgesetzt, da eine Risikozunahme für kardiovaskuläre Erkrankung schon bei niedrigeren Werten von Blutdruck [6] und Cholesterin [7] besteht. Im Allgemeinen wird eine pharmakologische Behandlung in dieser Gruppe mit niedrigem bis moderatem Risiko nicht empfohlen, auch wenn Zielwerte nicht erreicht werden. Personen mit einem sehr hohen Risiko (≥ 10 %) haben die gleichen Behandlungsziele wie Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes: Blutdruck < 130/80 mmHg (Anmerkung: Diese Empfehlung ist in der Revision der Guidelines der ESH von 2009 zurückgenommen, als Zielwert wird jetzt deutlich < 140/90 mmHg angegeben), Gesamtcholesterin < 4,5 (4,0) mmol/l und LDL-Cholesterin < 2,5 (2,0) mmol/l. Für diese Hochrisikogruppe wird eine pharmakologische Behandlung empfohlen, wenn die Behandlungsziele anders nicht erreicht werden. Bei Personen mit hohem Risiko (5–9 %) ist ein weniger aggressives Vorgehen zulässig.

Einfluss des Alters auf die Risikokalkulation

Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor bei SCORE und kann somit zu einer Unterbehandlung jüngerer Personen und Überbehandlung älterer Personen führen. Um eine Unterbehandlung bei jüngeren Personen (< 40 Jahre) zu vermeiden, wird empfohlen, eine relative Risikographik zu verwenden oder das absolute Risiko so zu berechnen, als ob die Person 65 Jahre alt wäre. Um eine Überbehandlung bei den Älteren zu vermeiden, ist bei der pharmakologischen Behandlung Vorsicht geboten, wenn das Alter der einzige bzw. der Hauptgrund für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ist. Das eigent-

liche kardiovaskuläre Risiko kann höher sein als in der SCORE-Graphik angezeigt (Abb. 1), wenn mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen, die im SCORE-Modell nicht eingeschlossen sind (Familiengeschichte von frühzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung, körperliche Inaktivität, viszerale Adipositas und andere).

Lebensstilmodifikation

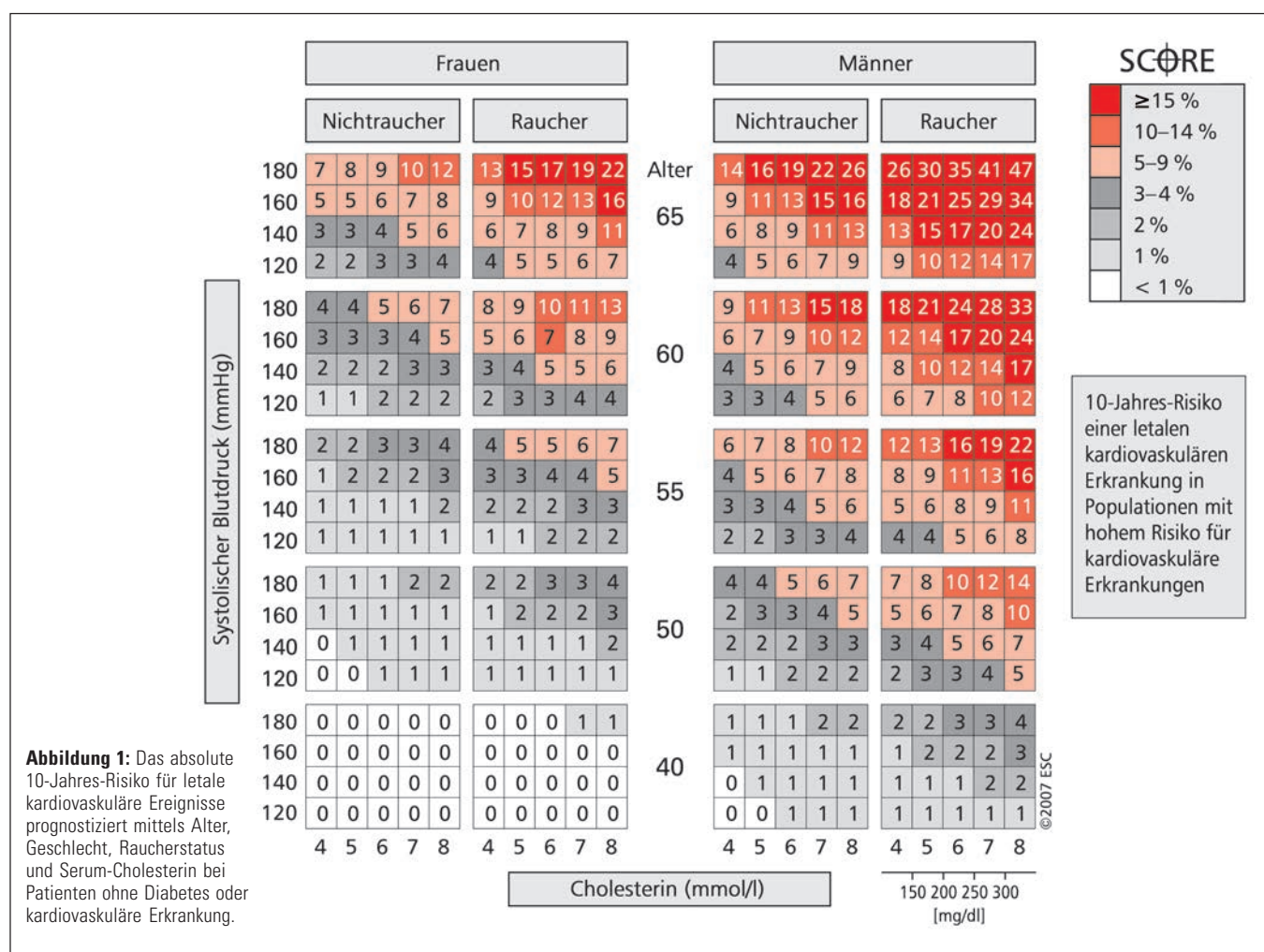
Bei allen Personen sollte die Behandlung Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation einschließen. Obwohl nachgewiesen ist, dass Lebensstilinterventionen den Blutdruck senken können, konnte bislang nicht gezeigt werden, dass sie kardiovaskuläre Komplikationen bei Hypertonikern verhindern können; daher sollte der Beginn einer pharmakologischen Behandlung bei Personen mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht verzögert werden. Da das Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung multifaktoriell ist, sollte das Management von Hypertonikern nicht auf Faktoren beschränkt werden, die den Blutdruck betreffen, sondern auch eine Empfehlung zur Nikotinentwöhnung umfassen. Es konnte gezeigt werden, dass mehrere Lebensstiländerungen den Blutdruck senken: Gewichtsreduktion [8], gesteigerte physische Aktivität [9], Reduktion der Salzaufnahme, tägliche Einnahme von Fischöl [10], Ernährungsumstellung nach der DASH-Methode [11] und reduzierter Alkoholkonsum. Diese Lebensstilmodifikationen werden bei vielen Personen ausreichen, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren, und könnten enormen Einfluss auf

die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung haben.

Die Risikotabelle der European Society for Hypertension

Die Risikotabelle (Abb. 2) [2] verwendet die Begriffe „niedrig“, „mäßig“, „hoch“ und „sehr hoch“ zur Angabe eines ungefähren Risikos von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in den kommenden 10 Jahren, was in gewisser Weise analog ist zu den ansteigenden Stufen des gesamten kardiovaskulären Risikos, wie es im Framingham- oder SCORE-Modell geschätzt wird. Die zusätzliche Verwendung der kardiovaskulären Morbidität ist jedoch besonders relevant für Hypertoniker mit ihrem erhöhten Risiko für einen folgeschweren nicht-letalen Schlaganfall. Die Kernaussagen der ESH-Risikotabelle [12] sind, ähnlich den ESC-Empfehlungen:

1. Alle Hypertoniedefinitionen sind willkürlich, da das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung mit abnehmendem Blutdruck bis zu einem optimalen Blutdruck < 120/70 mmHg kontinuierlich geringer wird (Abb. 2).
2. Da die Hypertonie nur einer von mehreren interagierenden kardiovaskulären Risikofaktoren ist, hängt das absolute kardiovaskuläre Risiko von allen Risikofaktoren ab.
3. Behandlungsindikationen und -ziele werden durch das absolute kardiovaskuläre Risiko bestimmt und hängen somit von kardiovaskulären Risikofaktoren, subklinischem kardiovaskulärem Schaden und kardiovaskulären Erkrankungen ab.



Andere Risikofaktoren, Organschäden oder Krankheiten	Blutdruck (mmHg)				
	Normal 120–129/80–84 mmHg	Hoch-normal 130–139/85–89 mmHg	Hypertonie Grad 1 140–159/90–99 mmHg	Hypertonie Grad 2 160–179/100–109 mmHg	Hypertonie Grad 3 ≥ 180/≥ 110 mmHg
Keine anderen Risikofaktoren	Durchschnittliches Risiko	Durchschnittliches Risiko	Niedriges zusätzliches Risiko	Moderates zusätzliches Risiko	Hohes zusätzliches Risiko
1–2 Risikofaktoren	Niedriges zusätzliches Risiko	Niedriges zusätzliches Risiko	Moderates zusätzliches Risiko	Moderates zusätzliches Risiko	Sehr hohes zusätzliches Risiko
3 Risikofaktoren, Metabolisches Syndrom, Organschäden oder Diabetes	Moderates zusätzliches Risiko	Hohes zusätzliches Risiko	Hohes zusätzliches Risiko	Hohes zusätzliches Risiko	Sehr hohes zusätzliches Risiko
Festgestellte kardiovaskuläre oder renale Erkrankung	Sehr hohes zusätzliches Risiko	Sehr hohes zusätzliches Risiko	Sehr hohes zusätzliches Risiko	Sehr hohes zusätzliches Risiko	Sehr hohes zusätzliches Risiko

Abbildung 2: Das zusätzliche absolute 10-Jahres-Risiko für letale oder nicht-letale kardiovaskuläre Ereignisse prognostiziert mittels Blutdruck traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, Metabolisches Syndrom, subklinischen kardiovaskulären Organschäden, Diabetes und kardiovaskuläre oder renale Erkrankung.

HT: Hypertonie; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck

Wie in SCORE (Abb. 1) gezeigt, hat ein großer Teil der Hypertoniker kein hohes absolutes Risiko für kardiovaskulären Tod. Manche dieser Patienten können jedoch ein hohes Risiko für nicht-letale kardiovaskuläre Ereignisse haben, besonders einen nicht-letalen Schlaganfall. Die ESC-Guidelines für antihypertensive Behandlung folgen großteils den ESH-Guidelines, sind jedoch in mancher Hinsicht restriktiver hinsichtlich der Einleitung einer medikamentösen antihypertensiven Behandlung.

Spezielle Überlegungen

Die nachstehenden 3 Patientengruppen werden häufig diskutiert: Hypertoniker mit niedrigem zusätzlichem Risiko, Personen mit hoch-normalem Blutdruck und mehreren zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren oder subklinischem kardiovaskulärem Schaden und Normotoniker mit kardiovaskulärer Erkrankung.

Hypertoniker mit niedrigem zusätzlichem Risiko (20 % der mittelalten gesunden Population [12])

Bei Grad-1-Hypertonikern ohne andere kardiovaskuläre Risikofaktoren empfiehlt die ESH primär Lebensstiländerungen, aber wenn die Hypertonie nach 6 Monaten persistiert, wird eine antihypertensive pharmakologische Behandlung empfohlen, die nicht auf wissenschaftlicher Evidenz beruht, sondern auf dem Umstand, dass die Patienten letzten Endes weitere Risikofaktoren entwickeln werden, und auf der Annahme, dass eine frühe Prävention besser ist als eine späte [13]. Die ESC-Guidelines empfehlen jedoch keine antihypertensive medikamentöse Behandlung für Patienten mit Hypertonie Grad 1 und einem SCORE-Wert < 1 % aufgrund des geringen kardiovaskulären Risikos. Da der SCORE-Wert dazu neigt, das Risiko eines nicht-letalen Schlaganfalls bei Frauen zu unterschätzen, sollte das Risiko, das bei Nicht-Behandlung von hypertonen Frauen mittleren Alters mit einem SCORE-Wert < 1 % besteht, sorgfältig bedacht werden. Bevor dieser Entschluss (Anmerkung: zur Nichtbehandlung) gefasst wird, ist es entscheidend, alle kardiovaskulären Risikofaktoren zu beurteilen und an diesen Patienten „dranzubleiben“, da im

Laufe der Zeit das absolute 10-Jahres-Risiko für kardiovaskulären Tod auf > 1 % ansteigen und somit eine medikamentöse Behandlung erforderlich machen wird. Das Risiko der Unterbehandlung bei mittelalten Frauen könnte die relativ hohe Zahl von kardiovaskulären Todesfällen bei 40-jährigen Frauen im „Västerbotten Intervention Program“ in Nordschweden [3] erklären.

Personen mit hoch-normalem Blutdruck (15 % der gesunden Population mittleren Alters [12])

Gesunde Personen mit hoch-normalem Blutdruck haben verglichen mit gesunden Personen mit optimalem Blutdruck (< 120/80 mmHg) nur ein gering erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [14]. Ein großer Teil kardiovaskulärer Ereignisse ereignet sich gerade in dieser eher großen Gruppe; sie verdient daher besondere Aufmerksamkeit, auch wenn ihre Risiko-beurteilung oft als kompliziert gilt. Für Personen mit hoch-normalem Blutdruck und einem SCORE-Wert < 5 %, ohne Diabetes und ohne Zeichen eines subklinischen kardiovaskulären Schadens wird von ESC [5] und ESH [2] eine Lebensstilberatung empfohlen. Für Personen mit hoch-normalem Blutdruck und Diabetes empfehlen diese Gesellschaften Lebensstiländerungen sowie eine medikamentöse antihypertensive Behandlung. Für die dazwischen liegende Gruppe von Personen mit hoch-normalem Blutdruck und einem SCORE-Wert ≥ 5 % oder mit hoch-normalem Blutdruck und einem hohen zusätzlichen kardiovaskulären Risiko aufgrund des Vorliegens von jedem der 3 anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, eines Metabolischen Syndroms oder eines subklinischen kardiovaskulären Schadens empfehlen sie Lebensstiländerungen und die Erwägung einer medikamentösen antihypertensiven Behandlung. Die antihypertensive Behandlung bei Personen mit hoch-normalem Blutdruck und Diabetes oder bei solchen mit einem hohen zusätzlichen Risiko hat jedoch bisher keine Reduzierung bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt [13], es ist aber wahrscheinlich, dass sie subklinische kardiovaskuläre Schäden reduziert [2], und es wird gefolgert, dass sie damit das kardiovaskuläre Risiko reduziert [13]. Durch die Messung des subklinischen kardio-

vaskulären Schadens ist es auch möglich, die Behandlung auf einer individuelleren Basis einzustellen und zu überwachen [15]. Da die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit einer Rückbildung eines subklinischen kardiovaskulären Schadens ohne metabolische Nebeneffekte einhergeht, wird die Behandlung üblicherweise einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) einschließen [16].

Normotensive Patienten mit CVD

Trotz der geringen Evidenz empfahl die ESH in ihren Guidelines 2007 [2] die medikamentöse antihypertensive Behandlung, speziell mit ACE-Hemmern oder ARBs für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder renaler Insuffizienz unabhängig vom Blutdruck. Eine eindeutige wissenschaftliche Evidenz für eine aggressivere Behandlung bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung fehlt jedoch [13] und *Post-hoc*-Analysen aus der OnTarget-Studie [17] haben eine schlechtere Prognose bei Patienten gezeigt, die einen sehr niedrigen Blutdruck erreichen, was auf einen Schwellenwert hindeutet, bis zu dem der Blutdruck bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung gesenkt werden darf. Daher hat die ESH ihre eher aggressive Empfehlung modifiziert zu einem Behandlungsziel gerade unterhalb 130/80 mmHg [13] (Anmerkung: *De facto* empfehlen die revidierten Guidelines der ESH in diesen Fällen die Senkung des Blutdrucks nahe am unteren Bereich von 130–139/80–85 mmHg), wie es auch von der ESC empfohlen wird [5]. Die bevorzugten Medikamente hängen vom Typ der kardiovaskulären Erkrankung ab. Bei Diabetes mit Mikroalbuminurie oder renaler Insuffizienz sollten ACE-Hemmer oder ARBs in die Behandlung inkludiert werden.

■ Praktische Anwendung der Risikostratifizierung

Im Allgemeinen sollte für gesunde normotensive Personen der SCORE genutzt werden und für Hypertoniker die ESH-Risikotabelle. Ärzte zögern jedoch noch, diese Instrumente zur Risikostratifizierung zu nützen. Die Unterschiede zwischen der ESH-Risikotabelle und SCORE, wenn angewendet wie von der ESC empfohlen, sind nur gering [18]. Daher ist es wichtiger, dass Ärzte diejenigen Instrumente zur Risikostratifizierung anwenden, mit denen sie vertraut sind, und weniger wichtig, welche Methode sie benützen. Eine besondere Aufgabe kommt der Erfassung bereits subklinischer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem mittleren kardiovaskulären Risiko (z. B. SCORE 1–4 %) zu [19]. Dies ist besonders bei Patienten mit hoch-normalem Blutdruck wichtig. Das Vorliegen eines Endorganschadens erhöht bei diesen Patienten automatisch das Risiko für ein später auftretendes kardiovaskuläres Ereignis [12]. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (SCORE ≥ 5 %) und gleichzeitig hoch-normalem Blutdruck konnte bereits bei 80 % der Un-

tersuchten ein kardiovaskulärer Endorganschaden nachgewiesen werden [19]. In dieser Gruppe könnte daher die Berechnung des SCORE anstelle der Diagnostik von subklinischen kardiovaskulären Schäden in Betracht gezogen werden.

■ Zusammenfassung

Die Erfassung des kardiovaskulären Risikos erlaubt eine Abschätzung der Langzeitprognose beim individuellen Patienten. Die Risikoerfassung ermöglicht die Festsetzung des Therapiebeginns sowie die Abschätzung, wie lange mit Lebensstilintervention alleine behandelt werden kann und ab wann additiv eine medikamentöse Therapie notwendig ist. Zusätzlich wurden entsprechend dem kardiovaskulären Risiko teilweise auch eigene Zielwerte für die Hypertonie- und Lipidtherapie definiert. Die ESC-Risikotafeln wurden primär allgemein für Patienten mit dem Verdacht auf ein erhöhtes Risiko entwickelt. Die Tafeln der ESH sind ähnlich, aber speziell für Patienten mit Bluthochdruck ausgelegt. Beide Erfassungssysteme basieren auf der Summe und Höhe der kardiovaskulären Risikofaktoren. Ziel ist die Reduktion des Gesamt-Herz-Kreislauf-Risikos durch eine umfassende Reduktion aller Risikofaktoren mit Lebensstilmodifikation und bei Bedarf medikamentöser Therapie.

Literatur:

1. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
2. 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.
3. Stenlund H, Lönnberg G, Jenkins P, et al. Fewer deaths from cardiovascular disease than expected from the Systematic Coronary Risk Evaluation chart in a Swedish population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2009; 16: 321–4.
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388–98.
5. Graham IM. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The European perspective. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 430–9.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
7. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–39.
8. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878–84.
9. Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493–503.
10. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493–9.
11. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10.
12. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens* 2009; 27: 1165–71.
13. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension (ESH) Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.
14. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291–7.
15. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens* 2008; 26: 1049–57.
16. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension* 2009; 54: 3–10.
17. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
18. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk stratification with the risk chart from the European Society of Hypertension compared with SCORE in the general population. *J Hypertens* 2009; 27: 2351–7.
19. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk stratification is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883–91.

Die Redaktion des Journals bedauert, dass die wertvolle Mitarbeit von Frau Dr. Sabine Mair und Herrn Doz. Dr. Christian Koppelstätter, Medizinische Universität Innsbruck, an der Erarbeitung der deutschen Fassung des ESH-Newsletters über Paragangliome/Phäochromozytome in Ausgabe 1/2012 nicht erwähnt wurde. Wir danken beiden für ihre wichtigen Anregungen und besonders für die Ausarbeitung der begleitenden Testfragen.

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

■ Ausbildungsordnung für das „Hochdruckdiplom der ÖGH®“

Vorbemerkung

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

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

§ 1 Allgemeine Bestimmungen

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

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

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

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

§ 2 Fortbildungsziele

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

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

§ 3 Teilnahme am speziellen Kursprogramm der ÖGH

Die Teilnahme ist offen für alle Ärzte.

§ 4 Art und Inhalt des Kursprogramms

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

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

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

(3) Rückerstattung von Gebühren:

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

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

§ 5 Fortbildungsnachweise

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

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

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

§ 6 Prüfung

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

§ 7 Anerkennung des Hochdruckdiploms der ÖGH®

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

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

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

§ 8 Fortbildungsverpflichtung

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

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

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

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

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

§ 9 Entzug der Berechtigung

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

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

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

§ 10 Beschwerde

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

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

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

§ 11 Verzeichnis der Hochdruckspezialisten der ÖGH

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

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

§ 12 Inkrafttreten

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

■ Übergangsregelung zum Hochdruckdiplom der ÖGH

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

Stand: 7. Oktober 2009



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

www.hochdruckliga.at



■ Blutdruckbroschüren für Patienten

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)

■ 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 30. Juni 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 30. Juni 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 gestellt bzw. auch im Rahmen der Jahrestagung der Gesellschaft berichtet werden.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6

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, silifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten).

Anwendungsgebiete: Behandlung der essenziellen Hypertonie. Sevika® 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.

Umstellung von Metoprolol auf Concor®: Warum Raucher besonders profitieren

Der Raucherstatus ist ein sehr wichtiges, aber weitgehend unbeachtetes Kriterium für die Wahl des Betablockers beim Hypertoniker. Der differenzielle Effekt von Betablockern bei Rauchern dürfte darauf beruhen, dass der Blutdruckanstieg nach dem Zigarettenrauchen unter einem weniger selektiven Betablocker den Nutzen der Betablocker-Therapie zunichtemacht. So kommt es nach dem Konsum einer Zigarette unter Metoprolol zu einem doppelt so hohen Blutdruckanstieg wie unter Bisoprolol.



Zigarettenrauch führt zu einem mindestens halbstündigen Anstieg der Serum-Adrenalin Spiegel auf das 2–3-Fache [1]. Adrenalin wirkt auf Alpha-, Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren. Beta-1-Rezeptoren finden sich vor allem im Herzen, während an peripheren Gefäßen in erster Linie Alpha- und Beta-2-Rezeptoren zu finden sind. Adrenerge Aktivierung der Alpha-Rezeptoren führt zu einer Vasokonstriktion, Beta-2-Rezeptoren bewirken hingegen eine Vasodilatation. Bei Stimulation durch Adrenalin überwiegt der vasokonstriktorische

Effekt, der durch Alpha-Rezeptoren vermittelt wird – er wird jedoch durch die Stimulation der Beta-2-Rezeptoren teilweise antagonisiert.

Daraus ergeben sich wichtige Konsequenzen für die Wahl des Betablockers, vor allem bei Rauchern. Während nämlich bei hohen Adrenalin Spiegeln eine nicht oder wenig Beta-1-selektive Betablockade aufgrund der Hemmung der Beta-2-Rezeptoren in der Peripherie zu einem massiven Blutdruckanstieg führt, ist dies bei einer Beta-1-selektiven Substanz wie Bisoprolol (Concor®) nicht der Fall [2, 3].

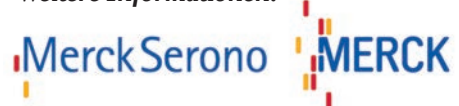
Klinische Studien machten die prognostische Relevanz dieses Effekts deutlich: Die bei Nichtrauchern vorhandene Reduktion der vor allem koronar bedingten Mortalität um 30–50 % durch Betablockade verkehrt sich durch Gabe unselektiver Betablocker bei Rauchern in ihr Gegenteil und fällt auch unter mäßig-selektiven Betablockern wie Metoprolol geringer aus als bei Nichtrauchern [4–7].

Fazit: Besonders bei Rauchern ist die Wahl eines hoch Beta-1-selektiven Betablockers – wie z. B. Concor® (Bisoprolol) – besonders wichtig.

Literatur:

1. Cryer PE, Haymond NW, Santiago JV, et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295: 573–7.
2. Cruickshank JM. The modern role of beta-blockers in cardiovascular medicine. People's Medical Publishing House, Shelton, CT, 2010.
3. Tarnow J, Müller RK. Cardiovascular effect of low-dose epinephrine infusions in relation to the extent of preoperative beta-adrenoceptor blockade. *Anesthesiology* 1991; 74: 1035–43.
4. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 97–104.
5. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 2: 379–92.
6. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17: 579–88.
7. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers? *Int J Cardiol* 2007; 120: 10–27.

Weitere Informationen:



Merck Gesellschaft mbH Österreich
Mag. Astrid Wenzl
A-1147 Wien, Zimbaggasse 5
E-Mail: astrid.wenzl@merckgroup.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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 Herzinsuffizienz 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, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 3,75 mg; **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 5 mg; **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, 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, Zimbabasse 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-Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filtablette 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:** Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Maisstärke, Kalziumhydrogenphosphat, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Macrogol, Dimeticon, Eisenoxidrot (E172), Eisenoxidschwarz (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, A-Wien, Zimbabasse 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

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.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 19

- 1) Omboni S. et al.; Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg. in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements; Journal of Hypertension; Vol. 16: 1831–1938; 1998
- 2) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): summary information on referral opinion pursuant to Article 30 of Council Directive 2001/83/EC for Renitec and associated names (see Annex I) [online]. Available from URL: <http://www.emea.eu.int> [Accessed 2005 Oct 5]
- 3) Bang LM Lercanidipine. A review of its efficacy in the management of hypertension. Drug 2003; 63: 2449–2472
- 4) Todd PA, Goa KL. Enalapril: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. Drugs 1992; 43: 346–381
- 5) Barrios V. et al.; Lercanidipine: experience in the daily clinical practice. Elyps study; Journal of Hypertension; Vol. 18 (Suppl. 2): 22; 2000
- 6) Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. Drugs 2002; 62 (3): 443–62

Zanipril® 10 mg/10 mg Filtabletten, Zanipril® 20 mg/10 mg Filtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Zanipril 10 mg/10 mg Filtabletten:* 1 Filtablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat (entspricht 7,64 mg Enalapril) und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entspricht 9,44 mg Lercanidipin). Sonstiger Bestandteil: eine Filtablette enthält 102,0 mg Lactose-Monohydrat. *Zanipril 20 mg/10 mg Filtabletten:* 1 Filtablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat (entspricht 15,29 mg Enalapril) und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entspricht 9,44 mg Lercanidipin). Sonstiger Bestandteil: eine Filtablette enthält 92,0 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** *Zanipril 10 mg/10 mg Filtabletten:* Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, bei denen unter Lercanidipin-Monotherapie (10 mg) keine angemessene Blutdruckkontrolle erzielt werden kann. Die Fixkombination Zanipril 10 mg/10 mg sollte nicht für die initiale Therapie von Bluthochdruck verwendet werden. *Zanipril 20 mg/10 mg Filtabletten:* Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, bei denen unter Enalapril-Monotherapie (20 mg) keine angemessene Blutdruckkontrolle erzielt werden kann. Die Fixkombination Zanipril 20 mg/10 mg sollte nicht für die initiale Therapie von Bluthochdruck verwendet werden. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen einen arzneilich wirksamen Bestandteil (Enalapril oder Lercanidipin), irgend einen Dihydropyridin-Calcium-Kanal-Blocker oder ACE-Hemmer oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels; • Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon • Linksventrikuläre Ausflussbehinderung (inklusive Aortenstenose) • Nicht behandelte Stauungsinsuffizienz • Instabile Angina pectoris • Innerhalb von 1 Monat nach Auftreten eines Myokardinfarktes • Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) inklusive Patienten unter Dialyse • Schwere Leberfunktionsstörung • Gleichzeitige Anwendung von: starken CYP3A4-Inhibitoren; Cyclosporin; Grapefruitsaft; bei anamnestisch bekanntem, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstem Angioödem; Hereditäres oder idiopathisches Angioödem. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Povidon, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hypromellose, Titandioxid (E 171), Talk, Macrogol 6000, Chinolingelb, Lack (E 104; Zanipril 20 mg/10 mg Filtabletten), Eisenoxid gelb (E 172; (Zanipril 20 mg/10 mg Filtabletten)). **Inhaber der Zulassung:** Recordati Ireland Limited, Raheens East, Ringaskiddy Co. Cork, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker: Enalapril und Lercanidipin, ATC-Code: C09BB02

Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand:** 03/2008

In Lizenz von Recordati

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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 Siliciumdioxid, 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.**



Das „gewisse Extra!“



Das „gewisse Extra“
zur Kombination¹ mit:

ACE-Hemmer
AT2-Antagonist
Ca-Kanalblocker
Diuretikum



Das **sympathische** Antihypertensivum



¹¹ Luccioni R et al., Presse Med. 1995;24:1857-64
Fachkurzinformation siehe Seite 39