

# Journal für Hypertonie

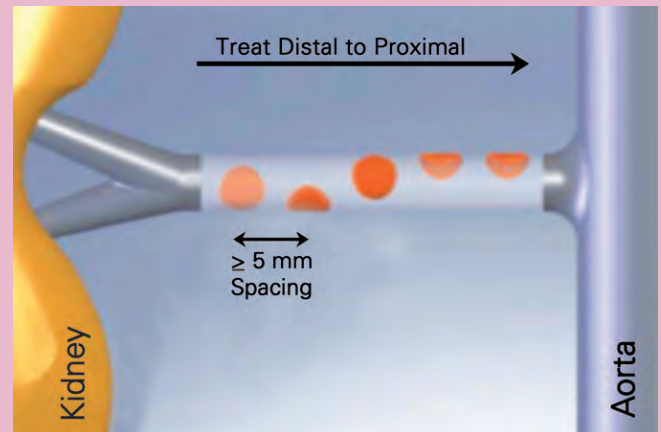
Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Extended Abstracts der  
Hypertoniekurse 2012 der ÖGH**

**Basiskurs Hypertonie:  
11.–12. Mai 2012, Attersee**

**Fortgeschrittenenkurs Hypertonie:  
17.–18. Mai 2012, Saalfelden**



**Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie

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

Member of the



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

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

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

**Concor<sup>®</sup>**  
Bisoprolol

**Concor<sup>®</sup> COR**  
Bisoprolol

**Concor<sup>®</sup> plus**  
Bisoprolol-HCTZ

Hypertonie  
KHK (Angina pectoris)  
Chronische Herzinsuffizienz

# Die Perspektive fürs Herz

Concor<sup>®</sup> – Kardioprotektion durch  
effektive Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung\*

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Editorial</b>                                                                | <b>5</b>  |
| J. Slany, B. Watschinger                                                        |           |
| <b>Extended Abstracts des Basiskurses</b>                                       |           |
| <b>Epidemiologie der Hypertonie und Lebensstil</b>                              | <b>7</b>  |
| J. Slany                                                                        |           |
| <b>Wen, wann und wohin therapieren: Risikostratifizierung und Guidelines</b>    | <b>8</b>  |
| P. Grüner                                                                       |           |
| <b>Hochdruck im Alter: Was ist anders?</b>                                      | <b>10</b> |
| J. Slany                                                                        |           |
| <b>Pathophysiologie der primären (essenziellen) Hypertonie</b>                  | <b>12</b> |
| J. Auer                                                                         |           |
| <b>Hypertonie und Niere</b>                                                     | <b>14</b> |
| B. Watschinger                                                                  |           |
| <b>Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antihypertensiva</b>                 | <b>16</b> |
| R. R. Wenzel, M. Q. Wenzel                                                      |           |
| <b>Hypertensiver Notfall</b>                                                    | <b>22</b> |
| P. Grüner                                                                       |           |
| <b>Hypertonie: Sekundäre Ursachen</b>                                           | <b>23</b> |
| B. Watschinger                                                                  |           |
| <b>Extended Abstracts des Fortgeschrittenenkurses</b>                           |           |
| <b>Schwangerschaft und Hypertonie</b>                                           | <b>25</b> |
| B. Watschinger                                                                  |           |
| <b>Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABDM)</b>                         | <b>27</b> |
| R. Zweiker                                                                      |           |
| <b>Pathophysiologie der Hypertonie: Gibt es klinisch relevante Neuigkeiten?</b> | <b>30</b> |
| C. Koppelstätter                                                                |           |
| <b>Hypertonie im Kindes- und Jugendalter</b>                                    | <b>32</b> |
| H. Pilz                                                                         |           |
| <b>Blutdruckzielwerte bei Hochrisikopatienten</b>                               | <b>34</b> |
| M. Pichler                                                                      |           |
| <b>Therapierefraktäre Hypertonie: Sekundäre Hypertonie</b>                      | <b>36</b> |
| C. Koppelstätter                                                                |           |
| <b>Impressum</b>                                                                | <b>9</b>  |
| <b>Hinweise für Autoren</b>                                                     | <b>39</b> |

**Titelbild:** Ablationspunkte in rechter Nierenarterie; spiralförmig durchgeführt; Ablationskatheter nicht abgebildet. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Medtronic. Aus: C. Koppelstätter: Pathophysiologie der Hypertonie: Gibt es klinisch relevante Neuigkeiten?, S. 30, Abb. 1.

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

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

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



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

seit 1. Jänner 2012

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

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

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



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

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

® Eingetragene Handelsmarke

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

Fachkurzinformation siehe Seite 29



# Editorial

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Sie halten eine Sammlung fast aller Vorträge des Basis- und des Fortgeschrittenen-Kurses der ÖGH als „extended abstract“ oder in ausführlicher Form in Händen. Themen, die aus welchen Gründen auch immer zu kurz gekommen sind, lassen sich leicht via Internet ergänzen. Entsprechende Links zu ergänzender Literatur (alle können unentgeltlich heruntergeladen werden) finden Sie untenstehend. Die Kurse sind verpflichtend für den Erwerb des Hochdruckdiploms der ÖGH. Die ersten 20 Diplome wurden bei der Jahrestagung 2012 in Graz feierlich übergeben. Angesichts von geschätzten 2 Millionen Hypertonikern in Österreich brauchen wir für eine optimale Betreuung dieser Patienten viel mehr Experten. Bei unseren deutschen Nachbarn haben bereits mehr als 2000 Ärzte das Hochdruckdiplom der Deutschen Hochdruckliga erworben. Genausowenig wie es reicht, einem Diabetiker irgendein orales Antidiabetikum oder Insulin zu verschreiben und Blutzucker und HbA<sub>1c</sub> zu kontrollieren, ist es beim Hypertoniker nicht damit getan, ihm irgendein Antihypertensivum zu verschreiben und zu hoffen, dass es nützt. Wie immer steckt der Teufel in vielen Details.

Werden auch Sie Hochdruckspezialist! Die erforderlichen Voraussetzungen können auf der Homepage [www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at) eingesehen werden.

Ihr

Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany  
Chief Editor, *Journal für Hypertonie*

Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger  
Präsident der ÖGH

Link zu Hochdruckdiplomunterlagen:

<http://www.hochdruckliga.at/index.php/2011-11-18-12-20-47/hochdruck-diplom>

## Weiterführende Literatur

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®. Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. 2011. [http://www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf](http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf) [gesehen 29.10.2012].

Gschwandtner ME, Schlager O, Willfort A, et al. Hochdruck und Gefäßsystem. *J Hypertonie* 2010; 14 (4): 7–10. <http://www.kup.at/kup/pdf/9412.pdf> [gesehen 29.10.2012].

Kjeldsen SE, Aksnes TA, Schmieder RE. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Hypertonie und Vorhofflimmern mit Schwerpunkt auf Prävention. *J Hypertonie* 2010; 14 (3): 36–9. <http://www.kup.at/kup/pdf/9122.pdf> [gesehen 29.10.2012].

Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, et al. ESH-Newsletter: Perioperatives Screening und Management hypertoner Patienten. *J Hypertension* 2011; 15 (3): 28–32. <http://www.kup.at/kup/pdf/10041.pdf> [gesehen 29.10.2012].

Nilsson PM. What blood pressure goal in type-2 diabetes? *J Hypertension* 2011; 15 (4): 9–14. <http://www.kup.at/kup/pdf/10159.pdf> [gesehen 29.10.2012].

Sierra C, Coca A. Hypertonie und Schlaganfall. *J Hypertonie* 2010; 14 (4): 33–7. <http://www.kup.at/kup/pdf/9418.pdf> [gesehen 29.10.2012].

Slany J, Zweiker R. Zeitgemäße Hochdruckdiagnose II: Blutdruckselbstmessung. *J Hypertonie* 2012; 2012; 16 (3): 26–30. <http://www.kup.at/kup/pdf/10652.pdf> [gesehen 29.10.2012].

Watschinger B. Kombinationstherapie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. *J Hypertonie* 2010; 14 (Sonderheft 1): 2–11. <http://www.kup.at/kup/pdf/9116.pdf> [gesehen 29.10.2012].

Weber T. Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexion, Pulswellengeschwindigkeit. *J Hypertonie* 2010; 14 (2): 9–13. <http://www.kup.at/kup/pdf/8946.pdf> [gesehen 29.10.2012].

Wenzel R. Hypertensive Notfälle und Nierenarterienstenose. *J Hypertonie* 2011; 15 (1): 24–30. <http://www.kup.at/kup/pdf/9588.pdf> [gesehen 29.10.2012].

Zweiker R, Slany J. Zeitgemäße Hochdruckdiagnose I: Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring. *J Hypertonie* 2012; 2012; 16 (3): 18–24. <http://www.kup.at/kup/pdf/10809.pdf> [gesehen 29.10.2012].



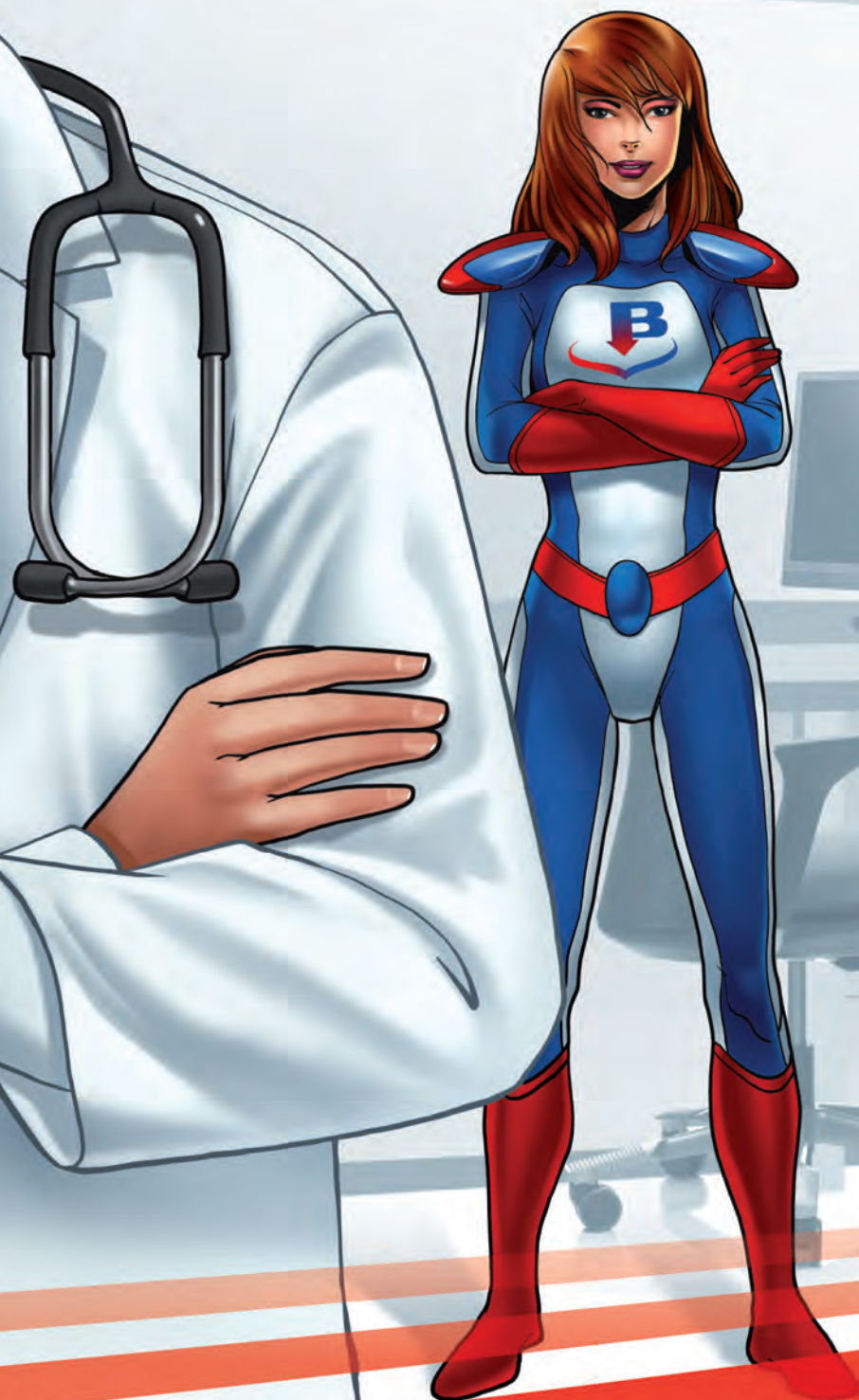
Prof. Dr. Jörg Slany



Prof. Dr. Bruno Watschinger

**Hinter einer erfolgreichen  
Hypertonie-Therapie  
steht oft eine starke Frau.**

**BLOPRESS ist  
in der Selbstmedikation  
Nr. 1 der österreichischen  
Ärztinnen/Ärzte!**  
Spectra Marketingreport 2011



# Epidemiologie der Hypertonie und Lebensstil

J. Slany

Hypertonie, definiert als in einer Arztpraxis oder einer Ambulanz wiederholt (an mehreren Tagen) festgestellter Blutdruck  $> 140/90$  mmHg, betrifft weltweit schätzungsweise etwa eine Milliarde Menschen, wird für 8,5 % der Todesfälle verantwortlich gemacht und ist gemäß einem WHO-Bericht von 2005 mit fast 13 % die führende Ursache für DALY (die Summe verlorener Jahre durch vorzeitigen Tod oder Behinderung) [1]. Angaben zur Prävalenz schwanken in entwickelten Ländern zwischen 15 und 37 % und darüber. Einflussgrößen auf die Häufigkeit sind Alter, Geschlecht, Lebensgewohnheiten (Konsum von Kochsalz, Alkohol, Übergewicht und damit eng gekoppelt Diabetes, Bewegungsumfang), Awareness sowie sozioökonomische und genetische Faktoren. Die Häufigkeit einer Hypertonie ist beispielsweise bei einem BMI von 30 etwa doppelt so hoch wie bei einem  $< 25$  [2]. In Deutschland wurde ein erhebliches Nord-Süd-Gefälle, in Österreich ein Ost-West-Gefälle festgestellt. Im Altersverlauf steigt der systolische Druck kontinuierlich bis ins hohe Alter an, wobei Frauen bis zum 50. Lebensjahr (LJ) begünstigt sind, nach der Menopause holen sie auf. Der diastolische Druck steigt bei beiden Geschlechtern bis etwa zum 60. LJ an und fällt dann, als Ausdruck der zunehmenden Steifigkeit der großen Gefäße, ab. Dementsprechend nimmt die Häufigkeit einer isolierten systolischen Hypertonie mit höherem Alter zu, ihr Anteil erreicht bei  $> 80$ -Jährigen  $> 90$  %. Insgesamt sind etwa 70 % aller Menschen  $> 70$  Jahre hyperten.

Die Höhe des systolischen sowie des diastolischen Blutdrucks weist in allen Altersdekaden und bei beiden Geschlechtern eine enge loglineare Beziehung zu kardiovaskulären Erkrankungen auf, wobei ab dem 50. LJ dem systolischen Blutdruck eine überragende Bedeutung zukommt [3]. Die engste Beziehung besteht zum Insultrisiko. Das Risiko be-

ginnt ab einem systolischen Blutdruck von 115 mmHg anzusteigen. Das bedeutet, dass schon Personen mit, in amerikanischer Diktion als prähypertensiv ( $120-139/80-90$  mmHg), in Europa als hoch-normal ( $130-139/85-90$  mmHg) bezeichneten Druckwerten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und renale Komplikationen tragen, besonders wenn zusätzliche metabolische oder renale Risikofaktoren vorliegen [4].

Eine besonders häufige ungünstige Beziehung besteht zwischen Diabetes bzw. Metabolischem Syndrom und Hypertonie, wobei der Insulinresistenz bzw. der resultierenden Hyperinsulinämie eine Schlüsselrolle zugesprochen wird. Bei Diabetikern findet sich eine Hypertonie etwa doppelt so häufig wie bei metabolisch Gesunden, die linksventrikuläre Hypertrophie ist ausgeprägter als es dem Blutdruck entspricht und kardiovaskuläre Risiken sind 2–3-fach erhöht. Grund dafür dürften frühzeitig auftretende, ausgeprägte funktionelle und strukturelle Änderungen in großen, kleinen und kleinsten Gefäßen sein, sowie ein chronisch aktiviertes neuroendokrines System. Umgekehrt verdoppelt hoher Blutdruck (ohne Behandlung) das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln [5].

## ■ Lebensstil

Lebensstilmaßnahmen haben in Bezug auf den Blutdruck eher nur einen bescheidenen Einfluss, die günstigen Auswirkungen gehen aber weit über die

Blutdrucksenkung hinaus, was vor allem für spezielle Kostformen („mediterrane Diät“) und Sport gilt. Wie beim Ansprechen auf Medikamente gibt es offenbar auch hier Responder und Non-Responder. Statistisch gesicherte günstige Effekte auf den Blutdruck wurden u. a. durch Kochsalzbeschränkung auf 5–6 g/Tag, DASH-Kost (reich an mageren Milchprodukten, Gemüse, Obst) und die sehr ähnliche mediterrane Kost, kalzium-, magnesium- und kaliumreiche Diät, Fischöl sowie Ausdauer- und Krafttraining beschrieben (Tab. 1) [6]. Einschränkend für fast alle Studien zu Lebensstiländerungen sind ihre meist kleinen Fallzahlen, kurzen Interventions- und Beobachtungszeiten und fehlenden Outcomedaten.

## Literatur:

1. WHO European Health Report 2000.
2. Narkiewicz K. Diagnosis and management of hypertension in obesity. *Obes Rev* 2006; 7: 155–62.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. 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.
4. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47: 410–4.
5. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
6. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertension* 2006; 24: 215–33.

## Korrespondenzadresse:

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

**Tabelle 1:** Effekte von Lebensstilmaßnahmen auf den systolischen Druck (entsprechend einer Metaregressionsanalyse). Aus [6].

| Maßnahme         | Systolische Drucksenkung (Ausgangswert $> 140/90$ mmHg) |
|------------------|---------------------------------------------------------|
| Diät             | 5 (3–7)                                                 |
| Aerobes Training | 4,5 (2–7)                                               |
| Alkoholreduktion | 4 (1,5–6)                                               |
| Natriumreduktion | 3,5 (2,5–4,5)                                           |
| Fischöl          | 2,3 (0,2–4,3)                                           |

# Wen, wann und wohin therapieren: Risikostratifizierung und Guidelines

P. Grüner

Das Behandlungsziel in der Hypertonie ist definiert als Blutdruckzielwerterreichung, aber auch – und das ist wesentlich – als Identifikation aller Risikofaktoren, um durch die gemeinsame Behandlung die maximale langfristige Reduktion des kardiovaskulären Risikos zu erreichen.

Anhand von Metaanalysen [1] und anderen wesentlichen Studien wie MRC [2], FEVER [3] oder PROGRESS [4] wurden die Blutdruckziele immer weiter herabgesetzt, hierbei auf Werte von < 140/90 mmHg. Daraus resultierte der Trend zu „the lower the better“. In wei-

terer Folge konnte anhand von Daten aus HOT [5] oder INVEST [6] auch ein Nadir herausgearbeitet werden mit dem Konsens, eine Senkung auf Werte < 120/70 mmHg durch antihypertensive Therapie nicht anzustreben.

Um eine bestmögliche und umfassende Risikobeurteilung zu ermöglichen, ist es deshalb nötig, eine umfassende Diagnostik zu betreiben und nach den in Tabelle 1 aufgelisteten Risikofaktoren und Hochdruckfolgen zu fahnden.

Mit diesen Informationen kann dann anhand der Kalkulation des individuel-

len Risikos die weitere Therapieplanung erfolgen, besonders wird hier darauf geachtet, ob zusätzlich zur Lebensstilmodifikation eine medikamentöse Therapie und vor allem auch ab wann etabliert werden muss (Abb. 1). Damit kann man den derzeitigen Trend dahingehend zusammenfassen, dass nun „the earlier the better“ an Bedeutung gewonnen hat. Die ehrgeizigen Ziele von < 130/80 mmHg wurden im „Reappraisal“ des ESH-Leitlinien 2009 verlassen, für 2013 erwarten wir dann die aktualisierten europäischen sowie auch österreichischen Leitlinien.

| Zusätzliches Risiko, OS oder Krankheit | Andere Risikofaktoren, OS oder Krankheit        | Normal RR syst 120-129 oder RR diast 80-84 | Hoch Normal RR syst 130-139 oder RR diast 85-89 | Grad 1 HT RR syst 140-159 oder RR diast 90-99 | Grad 2 HT RR syst 160-179 oder RR diast 100-109 | Grad 3 HT RR syst >179 oder RR diast >109 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                        | Keine anderen Risikofaktoren                    | Durchschnittliches Risiko                  | Durchschnittliches Risiko                       | Leicht erhöhtes Risiko                        | Moderat erhöhtes Risiko                         | Hohes Risiko                              |
|                                        | 1-2 Risikofaktoren                              | Leicht erhöhtes Risiko                     | Leicht erhöhtes Risiko                          | Moderat erhöhtes Risiko                       | Moderat erhöhtes Risiko                         | Sehr hohes Risiko                         |
|                                        | 3 oder mehr Risikofaktoren MS, OS oder Diabetes | Moderat erhöhtes Risiko                    | Hohes Risiko                                    | Hohes Risiko                                  | Hohes Risiko                                    | Sehr hohes Risiko                         |
|                                        | Begleitkrankheit Nierenschaden                  | Sehr hohes Risiko                          | Sehr hohes Risiko                               | Sehr hohes Risiko                             | Sehr hohes Risiko                               | Sehr hohes Risiko                         |
|                                        |                                                 |                                            |                                                 |                                               |                                                 |                                           |

|        |         |         |         |        |                                                      |
|--------|---------|---------|---------|--------|------------------------------------------------------|
| < 10 % | 10-15 % | 15-20 % | 20-30 % | > 30 % | Kardiovaskuläre Ereignisse in 10 Jahren              |
|        | < 4 %   | 4-5 %   | 5-8 %   | > 8 %  | Risiko für kardiovaskulären Tod in 10 Jahren (SCORE) |

Abbildung 1: Gesamtkardiovaskuläres Risiko bei Hypertonie (Blutdruck (mmHg)). Mod. nach [7].

**Tabelle 1:** Diagnostik bei arterieller Hypertonie

| Risikofaktoren                                                        | Zielorganschäden               | Folge-/Begleiterkrankungen         |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Alter (Frau > 65 a, Mann > 55 a)                                      | Linksventrikuläre Hypertrophie | KHK, CHF                           |
| Positive Familienanamnese für prä-mature kardiovaskuläre Erkrankungen | MAU                            | Zerebrovaskuläre Krankheiten       |
| Rauchen                                                               | Eingeschränkte Nierenfunktion  | AVK                                |
| Dyslipoproteinämie                                                    | Subklinische AS                | Retinopathie                       |
| Viszerale Adipositas (Bauchumfang Frauen ≥ 88 cm, Männer ≥ 102 cm)    |                                | Diabetes mellitus                  |
|                                                                       |                                | Niereninsuffizienz (± Proteinurie) |

MAU: Mikroalbuminurie; AS: Arteriosklerose; KHK: koronare Herzerkrankung; CHF: Herzinsuffizienz; AVK: arterielle Verschlusskrankheit

**Literatur:**

1. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.

2. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 97–104.

3. Liu L, Zhang Y, Liu G, et al.; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-

term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–72.

4. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.

5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998; 351: 1755–62.

6. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Int Med* 2006; 144: 884–93.

7. Watschinger B. „Update Hypertonie“: Neue Guidelines und renale Aspekte. *J Hypertonie* 2008; 12: 21–7.

**Korrespondenzadresse:**

OA Dr. med. Peter Grüner

Bluthochdruckambulanz

Universitätsklinik für Innere Medizin 2

Paracelsus Privatmedizinische

Universität Salzburg

A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48,

E-Mail: [p.gruener@salk.at](mailto:p.gruener@salk.at)

**IMPRESSUM**

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

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

**Chief Editor:**

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

**Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:**

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

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

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

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

**Verlagspostamt:** 3002 Purkersdorf

**Erscheinungsort:** 3003 Gablitz

**Erscheinungsweise:** 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 benutzt 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.

# Hochdruck im Alter: Was ist anders?

J. Slany

Nahezu  $\frac{3}{4}$  aller Menschen > 70 Jahre haben einen hohen Blutdruck, bei etwa 90 % handelt es sich um eine isolierte systolische Hypertonie. Der dabei erhöhte Pulsdruck weist auf die erhöhte Wandsteifigkeit der konduktiven Gefäße, vornehmlich der Aorta und ihrer großen Abgangsgefäße, hin. Die verstärkten Pulswellen setzen sich bis ins Kapillarsystem fort und werden als Verursacher zusätzlicher „pulsatiler“ Organschäden interpretiert. Neuroendokrine Aktivierung, gestörte Endothelfunktion und konsekutiv erhöhter peripherer Widerstand spielen auch bei alten Menschen eine Rolle in der Genese der Hypertonie; der wichtigste Faktor dürfte jedoch die erhöhte Gefäßsteifigkeit sein. Infolge der erhöhten Pulswellengeschwindigkeit erreicht die Rückflusswelle den Aortenursprung nicht in der frühen Diastole, wie bei jungen gesunden Menschen, sondern in der Systole, und pfpopt sich auf die primäre Druckwelle auf. Direkte Folgen sind erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf bei gleichzeitig verminderter Myokardperfusion. Dazu kommen Rarefizierung der Endstrombahn, Abschwächung der Baroreflexfunktion, Einschränkung der Nierenfunktion mit zunehmender Schwierigkeit, Elektrolytverschiebungen, vornehmlich von Natrium und Kalium, auszugleichen. All das wird verstärkt durch die Folgen oft langjährig schlecht eingestellter Hypertonie und durch Arteriosklerose. Alle aufgezählten Mechanismen weisen einen engen Altersbezug auf. Komplizierend, vor allem in Hinblick auf die Therapie, wirken sich chronische Erkrankungen und weitere altersbedingte Einschränkungen von Organfunktionen aus. Mehr als die Hälfte aller > 80-jährigen Menschen leidet an  $\geq 3$  chronischen Erkrankungen.

Aufgrund der unterschiedlichen Datenlage zur Blutdrucksenkung empfiehlt sich eine getrennte Besprechung von so genannten „älteren“ Patienten (65–80 Jahre), von Alten (80–85) und von > 85-Jährigen. Für alle alten Menschen gilt generell ein gutes Ansprechen des Blutdrucks auf Kochsalzeinschränkung, doch muss vor strenger Natriumrestriktion wegen der besonders bei Frauen leicht auftretenden Hyponatriämie gewarnt werden. Die arterielle Steifigkeit kann durch eine Reihe von Medikamenten und Lebensstilmaßnahmen günstig beeinflusst werden, doch ist nicht bekannt, inwieweit alte Menschen davon profitieren [1].

Für ältere Hypertoniker bis ins 8. Dezenium liegen solide Daten von großen Interventionsstudien vor. Diese wurden ausschließlich bei Patienten mit mittelschwerer Hypertonie (Stadium 2) durchgeführt und zeigen, dass der relative Nutzen einer Drucksenkung in dieser Altersklasse durchaus vergleichbar ist mit dem bei Jüngeren, der absolute Nutzen infolge der höheren Ereignisrate jedoch höher ist. Die mit den verschiedenen Medikamenten erreichte Blutdrucksenkung ist ähnlich wie bei den jüngeren. Die Wahl der Medikamentenklasse scheint für das Outcome keine große Rolle zu spielen, abgesehen davon, dass der Betablocker Atenolol in Vergleichsuntersuchungen eher schlechter abschneidet. Unisono empfehlen alle Guidelines für Ältere das gleiche Blutdruckziel von < 140/90 mmHg wie bei jüngeren Personen [2].

Für 80–85-Jährige existieren Daten von einigen wenigen, vorwiegend an relativ Gesunden durchgeführten Studien. Inkludiert wurden nur Patienten mit einem Ausgangsblutdruck von > 160 mmHg systolisch. Eine rezente Metaanalyse be-

legt, dass medikamentöse Drucksenkung das Risiko für Schlaganfall und Herzinsuffizienz signifikant reduziert. Stärkere Drucksenkung in dieser Altersgruppe scheint jedoch die Gesamtmortalität zu steigern [3]. Eine Senkung des systolischen Drucks < 140 mmHg nützt offenbar nicht, 140–150 dürfte der ideale Wert sein. Eine Senkung < 130 systolisch oder < 65 mmHg diastolisch ist mit erhöhten Risiken assoziiert.

Für > 85-jährige Menschen existieren keine prospektiven kontrollierten Studien zu medikamentöser Blutdrucksenkung. Epidemiologische Quer- und Längsschnittuntersuchungen weisen darauf hin, dass ein systolischer Blutdruck von etwa 160 mmHg mit der besten Überlebensprognose einhergeht, unabhängig davon, ob Blutdruckmedikamente eingenommen werden oder nicht (Tab. 1). Demgemäß können Zielwerte für eine Blutdrucksenkung nicht angegeben werden. Eine medikamentöse Blutdrucksenkung sollte unter kurzfristiger Beobachtung von subjektiven Nebenwirkungen, der Nierenfunktion und Elektrolyte behutsam begonnen und weitergeführt werden („start slow, go slow“) und sich primär an der Notwendigkeit orientieren, Beschwerden wie Atemnot oder Angina pectoris zu bessern.

## Literatur:

1. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006; 92: 1544–50.
2. Slany J. [Blood pressure goals on the test bench]. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 571–84.
3. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28: 1366–72.

## Korrespondenzadresse:

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

**Tabelle 1:** Prognose sehr alter Menschen in Abhängigkeit vom systolischen Blutdruck

| Studie, Jahr       | n    | Alter | SBD > 160 mmHg               | SBD < 140 mmHg                                     |
|--------------------|------|-------|------------------------------|----------------------------------------------------|
| Leiden, 2006       | 599  | 85+   | Beste Prognose               | Exzessmortalität besonders bei früherer Hypertonie |
| Vantaa, 2006       | 601  | 85+   | Beste Prognose               | HR für Mortalität 1,35                             |
| Helsinki, 1997     | 521  | 75+   | 85+ beste Prognose bei > 180 | 85+ erhöhte Mortalität                             |
| Västerbotten, 2008 | 348  | 85+   | Nadir 164                    | < 120 erhöhte Mortalität                           |
| VA, 2007           | 4071 | 80+   | Keine erhöhte Mortalität     | Nadir 139/89                                       |
| Satish, US 2001    | 1088 | 85+   | Nadir (Männer) 182           | < 130 erhöhte Mortalität bei Männern               |

SBD: systolischer Blutdruck; HR: Hazard Ratio



# Zeit zu wechseln in die Olmesartan- Familie

- ▶ Starke Blutdrucksenkung<sup>1</sup>
- ▶ Gefäßprotektive Effekte<sup>2-8</sup>
- ▶ Vielfältige Therapie-möglichkeiten

OLM-1-0812-01\_Aug. 2012

- 1 C. Venkata S. Ram et al., J Clin. Hypertens (Greenwich), 2011 Nov;13(11):801-812.  
2 Hirohata A. et al. JACC 2010; 55(10): 976-82  
3 Haller H. et al. J Hypertens 2010; 28 (e – Suppl. A): PP 16.85  
4 Martinez-Martin et al. J of Hum Hyp (2011) 25: 346-353  
5 Smith RD et al. J Am Soc Hypertens 2008; 2(3): 165-72  
6 Stumpe et al. Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1(2): 97-106  
7 Bahlmann FH et al. Hypertension 2005; 45(4): 526-9  
8 Fliser et al. Circulation 2004; 110: 1103-1107 18:308-347

Fachkurzinformationen siehe Seite 38



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



Engagiert in der Forschung.  
Im Einsatz für den Patienten.



# Pathophysiologie der primären (essenziellen) Hypertonie

J. Auer

*“The pathogenesis of primary or essential hypertension is poorly understood.”*

Norman M. Kaplan [1]

## ■ Gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems und metabolische Veränderungen

Das autonome Nervensystem hat für die Regulation des kardiovaskulären Systems eine zentrale Bedeutung. Eine sympathische Überaktivität ist eine wesentliche Ursache für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie. Stoffwechselveränderungen im Rahmen des Metabolischen Syndroms gehen mit einer gesteigerten sympathischen Aktivierung einher. Eine arterielle Hypertonie manifestiert sich nicht selten im Rahmen eines Metabolischen Syndroms. Eine Schlüsselrolle spielt in diesem Zusammenhang die damit einhergehende Insulinresistenz und konsekutive Hyperinsulinämie. Es können unterschiedliche

Mechanismen zur Blutdruckerhöhung beitragen (Abb. 1, Tab. 1 und 2). Insulin führt zu einer direkten Salz- und Wasserretention in der Niere und hat darüber hinaus einen proliferationsstimulierenden Effekt auf Gefäßmuskelzellen, was zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes führen kann.

Eine Dysbalance des Ionentransportes an Endothelzellen kann zu einer erhöhten Reagibilität der arteriellen Widerstandsgefäße führen. Bei Hypertonikern (besonders mit Metabolischem Syndrom) findet sich eine verminderte Aktivität der endothelialen NO- (Stickstoffmonoxid-) Synthese mit verminderter vaskulärer NO-Produktion und damit eingeschränkter Fähigkeit der Gefäße zur Vasodilatation.

## ■ Gesteigerte Angiotensin-II-Aktivität und Exzess von Mineralokortikoiden

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) stellt einen Schlüsselme-

chanismus in der Regulation des Blutdrucks und der Elektrolyt- und Flüssigkeitsbalance des Organismus dar. In den vergangenen Jahren wurde das Steroidhormon Aldosteron zunehmend mit der Pathogenese der arteriellen Hypertonie in Verbindung gebracht. Die Aldosteronsynthese in der Nebenniere wird vor allem durch das Renin-Angiotensin-System, den Serum-Kalium-Spiegel und ACTH reguliert. Auch Polymorphismen der Aldosteronsynthase (CYP11B2), das sympathische Nervensystem und Adipokine können modulierende Effekte auf die Aldosteronsekretion ausüben.

Aldosteron scheint auch unabhängig vom Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus eine wichtige Rolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen zu spielen. Zunehmend weisen Studien auf vasokonstriktische und gefäßmodulierende Effekte des Aldosterons auch in Fällen hin, wo laborchemisch keine Hinweise auf einen absoluten Aldosteronexzess im Sin-

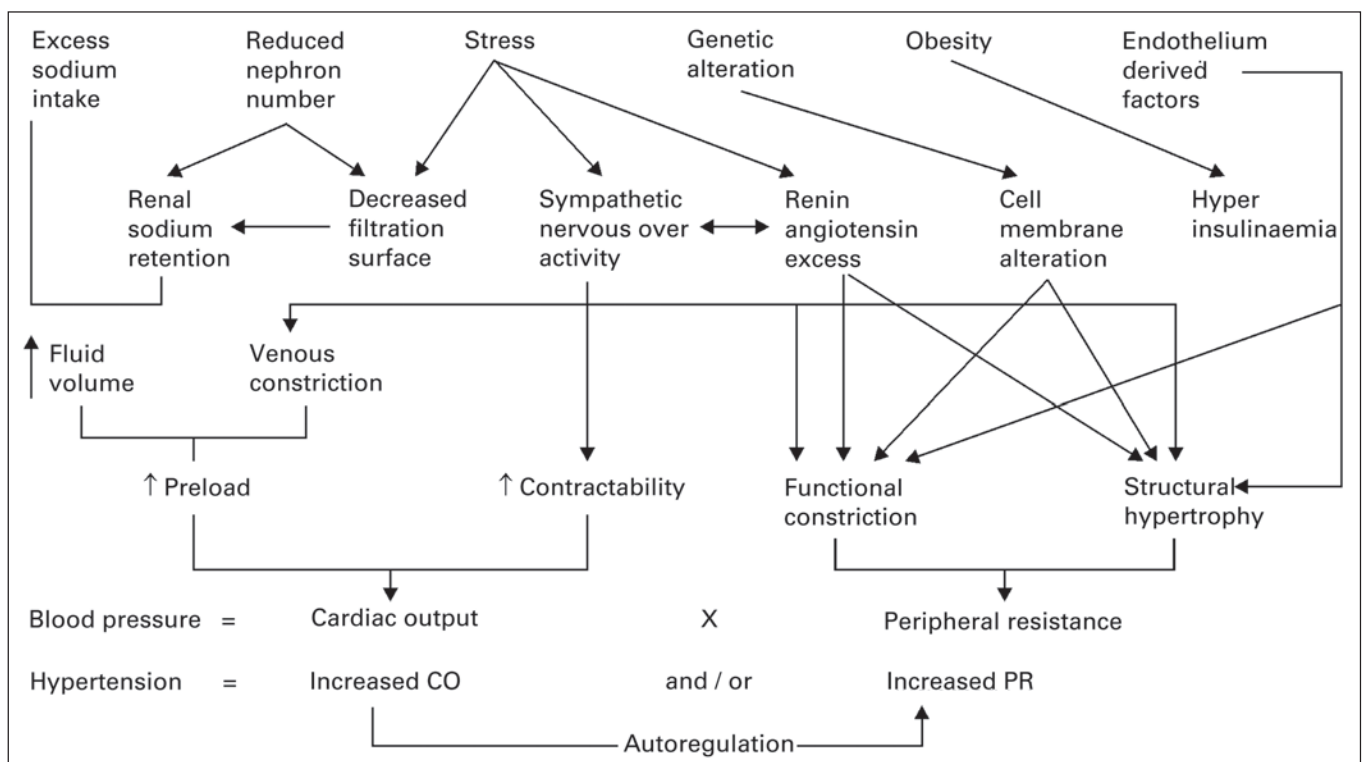


**Abbildung 1:** Pathogenese der primären arteriellen Hypertonie. Abdruck aus [Vikrant S, Tiwari SC. Essential hypertension – pathogenesis and pathophysiology. J Ind Acad Clin Med 2001; 2: 140–61] mit Genehmigung.

**Tabelle 1: Faktoren, die zur Pathogenese der primären Hypertonie beitragen**

Gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems (gesteigertes adrenerges Ansprechen)  
 Gesteigerte Angiotensin-II-Aktivität und Exzess von Mineralokortikoiden  
 Genetische Faktoren (doppelte Prävalenz der Hypertonie, wenn 1 oder 2 Elternteile Hypertoniker sind) – genetische Faktoren sind für etwa 30 % der RR-Variation verantwortlich  
 Reduzierte Nephronenmasse beim Erwachsenen; abhängig von Genetik, intrauteriner Entwicklung (Hypoxämie, Medikamente, Ernährungsfaktoren) und postnatalen Umgebungsfaktoren (Ernährung, Infektionen, Medikamente)

ne eines Hyperaldosteronismus vorliegen. Neben dem Alter zählt die Aldosteron-Renin-Ratio zu den stärksten Prädiagnostikoren des arteriellen Blutdrucks.

Selbst im Normbereich liegende „hochnormale“ Aldosteronwerte sind unabhängig von anderen Risikofaktoren mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert.

### ■ Genetische Faktoren

Eine genetische Komponente spielt bei der Entstehung der primären arteriellen Hypertonie zumindest zum Teil eine Rolle, wobei verschiedene Mutationen bekannt sind, die jedoch für sich genommen die Erkrankung nicht erklären können (polygene Ursache). Es findet sich eine 2-fach erhöhte Prävalenz der Hypertonie, wenn ein oder beide Elternteile Hypertoniker sind. Genetische Faktoren sind für etwa 30 % der Blutdruckvariation verantwortlich.

Daneben sind sehr seltene Formen der arteriellen Hypertonie bekannt, die auf

die Veränderung eines einzelnen Gens zurückzuführen sind (Liddle-Syndrom, Gordon-Syndrom, „Glucocorticoid-re-mediable Aldosteronismus“ u. a.).

Epigenetische Einflüsse, wie Faktoren des Lebensstils (Konstitution, Kochsalz-, Alkohol- und Tabakkonsum, Stress, hormonelle Gründe), spielen eine stark modulierende Rolle.

### ■ Reduzierte Nephronenmasse beim Erwachsenen

Eine Reihe experimenteller Untersuchungen legt nahe, dass eine reduzierte Nephronenmasse und Veränderungen im renalen „Natriumhandling“ in der Entwicklung von (salzempfindlichen) Formen der arteriellen Hypertonie eine Schlüsselrolle spielen.

Eine reduzierte Masse an funktionsfähigen Nephronen sowie eine mikrovaskuläre Schädigung und eine tubulointerstitielle Fibrose spielen in der Entwicklung der salzempfindlichen Hypertonie durch „Rechtsverschiebung“ der Druck-

Natriurese-Kurve eine wesentliche Rolle. Ein Defizit an Nephronen führt zu einer kompensatorischen Hyperfiltration in den verbliebenen Nephronen. Angiotensin II spielt bei dieser glomerulären Hyperfiltration eine große Rolle. Die Aktivierung des RAA-Systems führt längerfristig zu einer progressiven Glomerulosklerose, zu Mikroalbuminurie und Proteinurie.

Mehrere neue experimentelle Studien weisen darauf hin, dass eine erhöhte Natriumreabsorption im distalen Tubulus Folge einer entsprechenden fötalen Programmierung sein kann und eine erhöhte Natriumretention mit konsekutiver Hypertonie nach sich ziehen könnte.

### Literatur:

1. Kaplan NM, Domino FJ. Overview of hypertension in adults. 2012. [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in-adults?source=search\\_result&search=hypertension&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in-adults?source=search_result&search=hypertension&selectedTitle=1%7E150) [gesehen 13.08.2012].

### Weiterführende Literatur:

Kaplan NM. Clinical hypertension. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.

Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. BMJ 2001; 322: 912–6.

Heilpern K. Pathophysiology of hypertension. Ann Emerg Med 2008; 51 (Suppl): S5–S6.

Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Aldosterone and arterial hypertension. Nat Rev Endocrinol 2010; 6: 83–93.

Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Eur Heart J 2010; 31: 1237–47.

Guyton AC, Hall JE, Coleman TG, et al. The dominant role of kidneys in long term arterial pressure regulation in normal and hypertensive states. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. Raven Press, New York, 1995; 1311–26.

Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43: 109–42.

### Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. J. Auer

I. Interne Abteilung mit Kardiologie  
 und Internistische Intensivmedizin  
 Akademisches Lehrkrankenhaus  
 Braunau

A-5280 Braunau, Ringstraße 60

E-Mail: [johann.auer@khbr.at](mailto:johann.auer@khbr.at)

**Tabelle 2: Weitere Faktoren, die mit der primären Hypertonie assoziiert sind**

Rasse („Schwarze häufiger und schwerer“)  
 Exzessive Salzzufuhr erhöht das Risiko für Hypertonie  
 Exzessive Alkoholzufuhr erhöht das Risiko für Hypertonie  
 Übergewicht und Gewichtszunahme sind wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Bluthochdruckkrankheit – parallel mit zunehmendem Lebensalter  
 Dyslipidämie ist mit erhöhtem Blutdruck assoziiert  
 Unklare Datenlage über den Einfluss von fruktosehaltigen Getränken („Softdrinks“) auf den Blutdruck  
 Hypertonie ist mit bestimmten psychosozialen Faktoren assoziiert (Zeitdruck, Ungeduld, Feindseligkeit)  
 Vitamin-D-Mangel erhöht Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie

# Hypertonie und Niere

B. Watschinger

Die Hypertonie ist nicht nur für kardiovaskuläre (CV) Morbidität und Mortalität, sondern auch für das Fortschreiten einer renalen Insuffizienz ein bedeutender Risikofaktor. Das Vorliegen einer Proteinurie erhöht das renale und CV-Risiko zusätzlich. Eine konsequente antihypertensive und antiproteinurische Therapie verbessert die Prognose deutlich.

Patienten mit Hinweisen auf eine renale Schädigung (verminderte glomeruläre Filtrationsrate, Albuminurie, Proteinurie) zählen zu jenen Patientengruppen mit dem höchsten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Abb. 1). Eine strenge und aggressive Blutdruckeinstellung kann bei Nierenpatienten sowohl das CV-Risiko als auch den Verlust der Nierenfunktion günstig beeinflussen. Bei Patienten, bei welchen der Blutdruck auf < 140/90 mmHg gesenkt wird, kann die Entwicklung eines terminalen er-

satztherapiepflichtigen Nierenversagens (Folge: Dialyse, Nierentransplantation) signifikant verlangsamt bzw. sogar verhindert werden. Für Patienten mit einer erhöhten Albuminausscheidung im Harn werden in den neuen Therapieempfehlungen weiterhin tiefere Blutdruckzielwerte (< 130/80 mmHg) verlangt.

Zwischen Blutdruck und Niere besteht eine enge wechselseitige Beziehung. Einerseits werden die Nieren durch eine unbehandelte Hypertonie geschädigt, andererseits sind auch Veränderungen an den Nieren (renovaskuläre Erkrankung [Nierenarterienstenose] oder renoparenchymatöse Erkrankungen [glomeruläre interstitielle Schädigungen]) Auslöser erhöhter Blutdruckwerte.

Neuere Untersuchungen (Abb. 2) zeigen, dass genetische Faktoren (z. B. eine verminderte Anzahl von Glomerula bei der Geburt, Störungen der Regu-

lation des Salz- und Wasserhaushaltes) mitverantwortlich für das Auftreten einer Hypertonie sein können. Auch bei der Entwicklung hormonaler Veränderungen (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Sympathikus) kommt der Niere eine zentrale Rolle zu. Besonders bei bereits bestehenden Nierenschäden kommt es zu einer Aktivierung des RAAS und des Sympathikus.

Therapeutisch ergeben sich daraus mehrere Ansatzpunkte: Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes können durch die Gabe von Diuretika beeinflusst werden. Während Thiazide bei beginnender bzw. milder Nierenfunktionseinschränkung eingesetzt werden können, muss bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu Schleifendiuretika gewechselt werden.

Das Renin-Angiotensin-System kann an unterschiedlichen Stellen beeinflusst/gehemmt werden. Neben ACE-

| Zusätzliches Risiko, OS oder Krankheit | Andere Risikofaktoren, OS oder Krankheit        | Normal RR syst 120-129 oder RR diast 80-84 | Hoch Normal RR syst 130-139 oder RR diast 85-89 | Grad 1 HT RR syst 140-159 oder RR diast 90-99 | Grad 2 HT RR syst 160-179 oder RR diast 100-109 | Grad 3 HT RR syst >179 oder RR diast >109 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                        | Keine anderen Risikofaktoren                    | Durchschnittliches Risiko                  | Durchschnittliches Risiko                       | Leicht erhöhtes Risiko                        | Moderat erhöhtes Risiko                         | Hohes Risiko                              |
|                                        | 1-2 Risikofaktoren                              | Leicht erhöhtes Risiko                     | Leicht erhöhtes Risiko                          | Moderat erhöhtes Risiko                       | Moderat erhöhtes Risiko                         | Sehr hohes Risiko                         |
|                                        | 3 oder mehr Risikofaktoren MS, OS oder Diabetes | Moderat erhöhtes Risiko                    | Hohes Risiko                                    | Hohes Risiko                                  | Hohes Risiko                                    | Sehr hohes Risiko                         |
|                                        | Begleitkrankheit Nierenschaden                  | Sehr hohes Risiko                          | Sehr hohes Risiko                               | Sehr hohes Risiko                             | Sehr hohes Risiko                               | Sehr hohes Risiko                         |

|        |         |         |         |        |                                                      |
|--------|---------|---------|---------|--------|------------------------------------------------------|
| < 10 % | 10-15 % | 15-20 % | 20-30 % | > 30 % | Kardiovaskuläre Ereignisse in 10 Jahren              |
|        | < 4 %   | 4-5 %   | 5-8 %   | > 8 %  | Risiko für kardiovaskulären Tod in 10 Jahren (SCORE) |

Abbildung 1: Gesamtkardiovaskuläres Risiko bei Hypertonie (Blutdruck [mmHg]). Mod. nach [1].

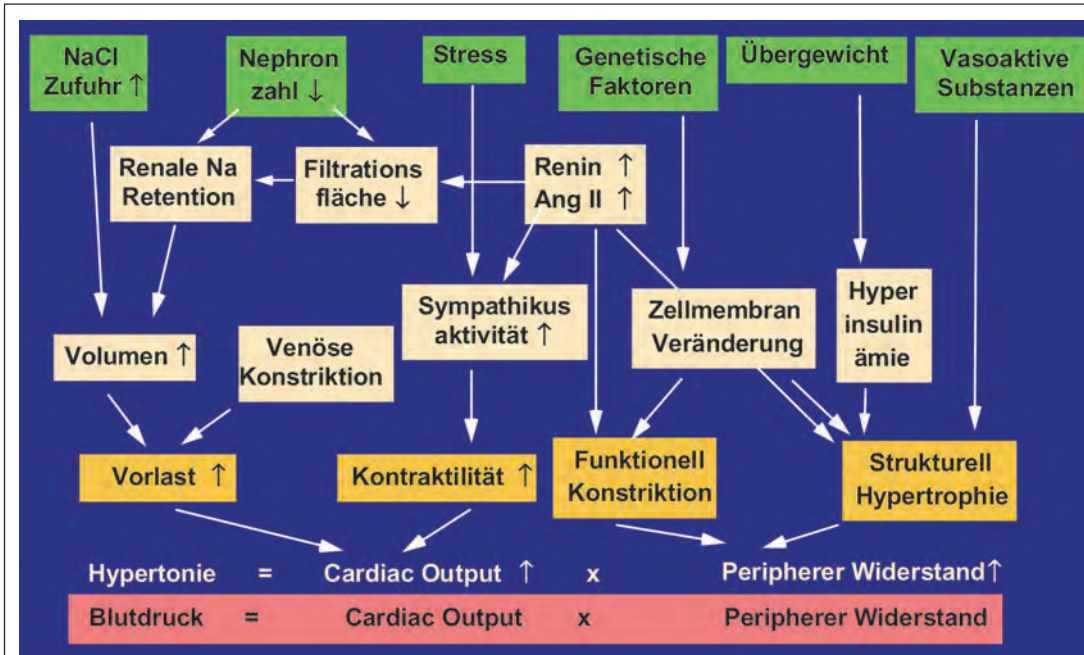


**Abbildung 2:**  
Blutdruckregulierung  
Mod. nach [2].

Hemmern stehen Angiotensin-Rezeptor-blocker, ein Renin-Inhibitor und Aldosteronantagonisten zum klinischen Einsatz zur Verfügung. Eine duale Blockade des RAAS-Systems kann aufgrund einer erhöhten Rate von vor allem auch renalen Nebenwirkungen bei gleichzeitig fehlender additiver Effizienz nicht mehr empfohlen werden.

Die Bedeutung der Niere für die Aktivierung des Sympathikus wurde in den vergangenen Jahren wieder neu entdeckt und stößt durch neue Beeinflussungsmöglichkeiten (z. B. renale Sympathikusdenervierung) derzeit auf sehr großes Interesse.

Eine erfolgreiche Blutdruckeinstellung bei renalen Patienten erfordert in vielen Fällen eine Kombinationstherapie, wobei sehr oft > 3 Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen erforderlich sind, um die oben erwähnten Zielwerte zu erreichen, die den besten renalen Schutz bieten.

## ■ Zusammenfassung

In der Wechselbeziehung Hypertonie und Niere kann der Niere sowohl eine „Täter“- (als Hypertonieursache) als

auch eine „Opferrolle“ (als hypertoniegeschädigtes Erfolgsorgan) zukommen. Das nephroprotektive Potenzial einer exakten Blutdruckkontrolle ist unbestritten. Renale Patienten profitieren von Blutdruckwerten < 140/90 mmHg. Bei Vorliegen einer Proteinurie sollten Blutdruckwerte < 130/80 mmHg erreicht werden. Bei der Behandlung ist auf das renale Natrium-Handling zu achten (Diuretika?) und in den meisten Fällen, vor allem bei Vorliegen einer Albuminurie, ein medikamentöser Eingriff in das RAAS- und das Sympathikus-System sinnvoll.

## Literatur:

1. Watschinger B. „Update Hypertonie“: Neue Guidelines und renale Aspekte. J Hypertonie 2008; 12: 21–7.
2. Vikrant S, Tiwari SC. Essential hypertension – pathogenesis and pathophysiology. J Ind Acad Clin Med 2001; 2: 140–61.

## Weiterführende Literatur:

- Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? Kidney Int 2006; 69: 967–73.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296–305.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334: 13–8.
- Messerli FH, Staessen JA, Zannad F. Of fads, fashion, surrogate endpoints and dual RAS blockade. Eur Heart J 2010; 31: 2205–9.

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med 1995; 123: 754–62.

Ravera M, Re M, Deferrari L, et al. Importance of blood pressure control in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2006; 17: S98–S103.

Ritz E. Renal dysfunction as a novel risk factor: Microalbuminuria and cardiovascular risk. Kidney Int Suppl 2005; 93: S25–S28.

Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002; 288: 2421–31.

Wühl E, Schaefer F. Managing kidney disease with blood-pressure control. Nat Rev Nephrol 2011; 7: 434–42.

## Korrespondenzadresse:

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

# Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antihypertensiva

R. R. Wenzel, M. Q. Wenzel

## ■ Einführung

Die Pharmakologie jedes Medikamentes hängt von verschiedenen Faktoren ab und wird in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eingeteilt. Hierbei spielen sowohl die verschriebene Dosis, die verabreichte Dosis, die Konzentration am Wirkort und die Intensität der Wirkung eine wichtige Rolle (Abb. 1). Die häufigsten Fehler passieren bei der Verschreibung, der Compliance des Patienten auf allen Ebenen (Abholen des Medikamentes von der Apotheke, regelmäßige Einnahme, Verwechslung, Vergesslichkeit u. ä.), aber auch physikalische Faktoren, wie Resorption, Körpermasse, Verteilungsvolumen, Eiweißbindung u. ä. spielen eine wichtige Rolle. Auch genetische Faktoren und der funktionelle Status gewisser Rezeptoren können hier mit hinein spielen.

Viele der oben genannten Faktoren sind nicht, einige jedoch ganz wesentlich beeinflussbar. Hier sollte unser Bestreben ansetzen, um eine möglichst verlässliche und gleichmäßige Wirkung zu erreichen, was bei der Hypertonietherapie ganz besonders wichtig ist.

Auch Antihypertensiva unterliegen verschiedenen pharmakologischen Besonderheiten, wie wir sie auch für andere Medikamente kennen. Hierzu gehört insbesondere auch die Frage des Metabolismus. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist darauf zu achten, dass gewisse Pharmaka in der Dosis angepasst oder ganz vermieden werden. Hierfür gibt es mittlerweile einige hervorragende Tools, mit denen man am Computer, besser aber noch mittels mobilen kittel-taschenfähigen Geräten (z. B. iPod, Smartphone o. ä.), arbeiten kann. Folgende Internetadressen sind besonders hilfreich und werden professionell von anerkannten akademischen Institutionen gepflegt und von uns im täglichen Alltag verwendet:

- [www.dosing.de](http://www.dosing.de) (kostenlos)
- Checkliste Arzneimittel A-Z online (Thieme, kostenpflichtig)
- [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (kostenpflichtig)

- [www.epocrates.com](http://www.epocrates.com) (Medikamente kostenlos, restliche medizinische Datenbank kostenpflichtig)

## ■ Basis der Pharmakologie von Antihypertensiva

Als Pharmakokinetik bezeichnet man die Verteilung, Resorption, Transformation und Exkretion von Medikamenten und als Pharmakodynamik die pharmakologischen Effekte mit Wirkung und Nebenwirkung bis hin zur Rezeptorbindung (Abb. 2).

### Therapeutische Breite

Die therapeutische Breite – erklärt am Beispiel eines Antibiotikums – definiert sich aus der Grenze zwischen der Dosis, bei der eine maximale Wirkung erreicht werden kann, und der Dosis, bei der die Letalität beginnt. Idealerweise sollte eine Substanz bei der Dosis, bei der die höchstmögliche Wirkung erreicht wird, eine Letalität von 0 % haben (LD25/ED75). Je größer der Abstand zwischen Dosis mit maximaler Wirkung und Dosis, bei der die Letalität beginnt, > 0 % zu liegen, desto größer ist die therapeutische Breite.

### Wiederholte Gabe

Die wiederholte Gabe von Pharmaka führt häufig erst nach einigen Tagen zu einem so genannten „steady state“, bei dem die Wirkspiegel sich auf einem stabilen Niveau einpendeln. Dies gilt auch für zahlreiche Antihypertensiva, sodass die Wirkung eines Antihypertensivums niemals in den ersten Tagen beurteilt werden sollte. Vielmehr sollte daher mehrere Tage oder sogar Wochen gewartet werden, bis man die Wirkung definitiv beurteilt.

### Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit einer Substanz bezeichnet den Umfang und die Geschwindigkeit, in der sie absorbiert wird und im Kreislauf erscheint. Diese ist definitionsgemäß bei i.v.-Gabe nahezu immer 100 %. Bei oralen Medikamenten hängt die Bioverfügbarkeit von verschiedenen Faktoren ab. Dazu gehören z. B. der Anteil eines Medikamentes, der sich gelöst im Magen-Darm-Trakt befindet, der Anteil, der in der Darmmukosa resorbiert wird, und der Anteil, der in der Leber durch einen „First-pass-Effekt“ eliminiert wird. All diese Faktoren tragen dazu bei, dass von 100 %



Abbildung 1: Von der Verschreibung zur Wirkung.

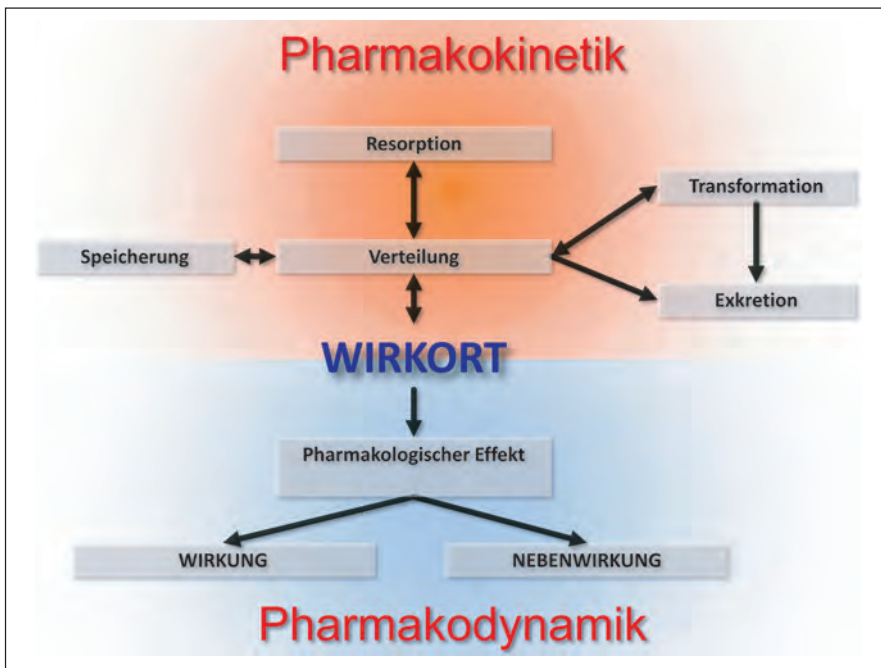


Abbildung 2: Faktoren, die bei Pharmakokinetik und -dynamik Einfluss auf die Wirkung einer Substanz haben.

der eingenommenen Dosis eines Medikamentes letztlich am Ende nur ein Prozentsatz  $< 100\%$  zur Verfügung steht. Diese Menge wird als Bioverfügbarkeit bezeichnet. Idealerweise sollte die Bioverfügbarkeit hoch sein (d. h.  $> 90\%$ ). Je niedriger die Bioverfügbarkeit ist, desto größere Mengen müssen eingenommen werden, um die gleiche Wirkung zu erreichen. Gleichzeitig besteht die Gefahr, dass die Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt steigen.

### Elimination

Die Elimination einer Substanz bezeichnet den Anteil an renal oder hepatisch eliminierten Medikamenten. Renal werden Medikamente bis zu einem Molekulargewicht von etwa 15.000 glomerulär filtriert. Ionisierte Säuren und Basen können zusätzlich tubulär sezerniert, aber auch tubulär rückresorbiert werden.

Die Mindestmolekülgröße für eine hepatische Elimination beträgt  $> 500$  Dalton. Durch Konjugation kann das Molekulargewicht weiter vergrößert werden.

Hydrophile Medikamente werden in erster Linie renal eliminiert, während hydrophobe Medikamente in erster Linie hepatisch eliminiert und letztlich über die Galle ausgeschieden werden. Allerdings besteht eine dritte Option, bei der ein hydrophobes Medikament in der Leber zu einem hydrophileren Metaboliten umgewandelt und dann renal eliminiert wird.

Die extrarenale Elimination einer Substanz bezeichnet man als  $Q_0$ . Umgekehrt

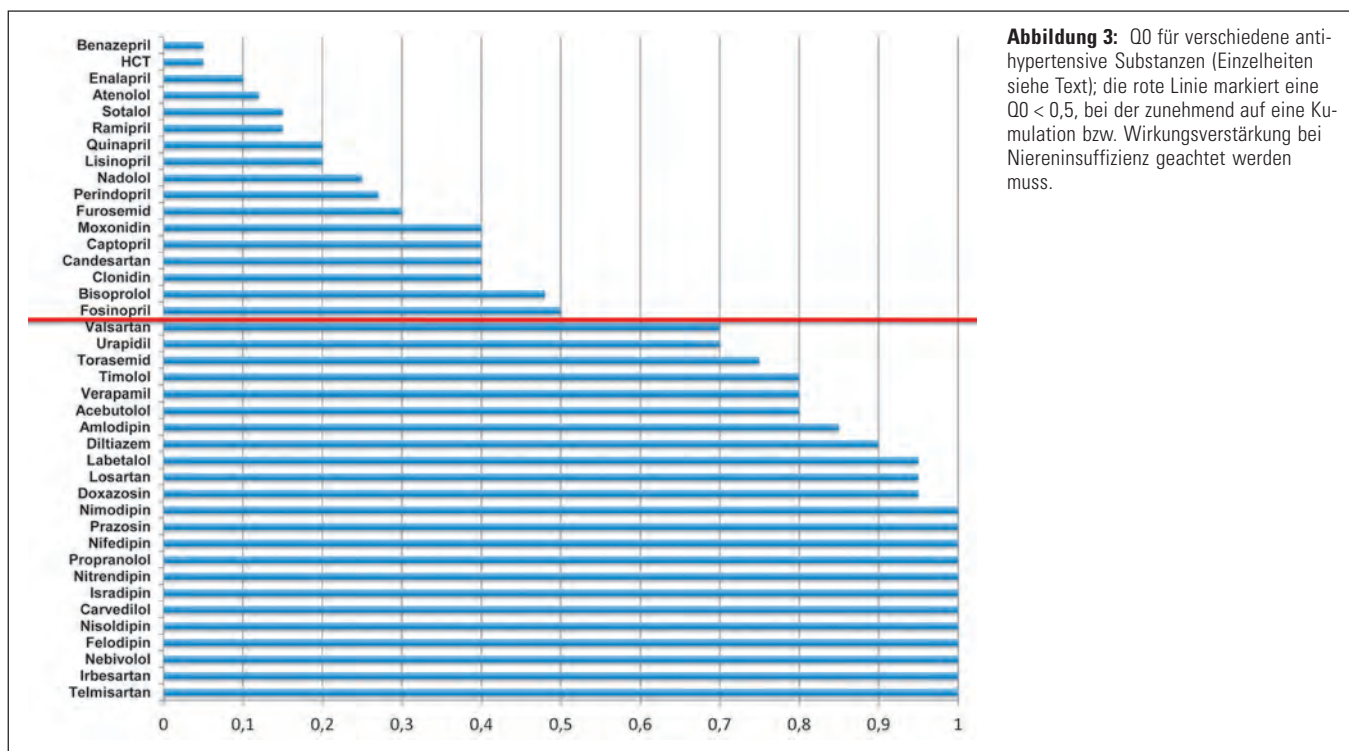
ist die Differenz von  $(1 \text{ minus } Q_0)$  der bioverfügbare Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion, welcher renal eliminiert wird. Es ist einleuchtend, dass bei einer sehr geringen  $Q_0$  die Kreatinin-Clearance ganz wesentlich zur Elimination beiträgt. Das heißt, dass Pharmaka, welche eine niedrige  $Q_0$  haben (deutlich  $< 0,5$ ), mit zunehmendem Grad der Niereninsuffizienz kumulieren. In Abbildung 3 ist eine Auswahl an Antihypertensiva dargestellt, welche mit ihrer jeweiligen  $Q_0$ -Substanz oberhalb der roten Linie zunehmend kumulieren und die daher vor allem bei höhergradiger Niereninsuffizienz in ihrer Dosis angepasst werden sollten. Andererseits kann man diesen Effekt ausnutzen, um einen höheren Wirkspiegel zu erreichen, ohne die orale Einnahme zu steigern.

Für die Pharmakodynamik von Antihypertensiva gilt, dass sie eine möglichst langsame einschleichende Wirkung und eine lange Wirkungsdauer deutlich  $> 24$  Stunden erreichen sollten. Kurz wirksame Antihypertensiva, wie sie in den vergangenen 30 Jahren eingesetzt wurden, sind aus heutiger Sicht nahezu obsolet, da sie auch ein erhöhtes Risiko für Gehirn- und Myokardischämien mit sich bringen. Grund dafür ist, dass diese Substanzen zu einem sehr raschen und starken, zum Teil auch schlecht berechenbaren Blutdruckabfall führen, der gerade bei Hypertonikern mit gestörter Autoregulation des zerebralen und myokardialen Kreislaufes zu einer zum Teil lebensbedrohlichen Ischämie führen kann. Daher sind aus heutiger Sicht schnell wirksame Kalziumantagonisten (z. B. Nifedipin-Tropfen oder -Spray) zu vermeiden. Hinzu kommt, dass heute bekannt ist, dass große Schwankungen

Tabelle 1: Zentrale Sympathikolytika

| Name              | Halbwertszeit (h) | Bioverfügbarkeit (%) | Metabolismus                                                         | Kumulation bei Niereninsuffizienz                                                                | Info                                                                                                                                 |
|-------------------|-------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alpha-Methyl-DOPA | 12 (?)            | 25                   | Decarboxylation zu $\alpha$ -M-Noradrenalin (ZNS), Kumulation bei NI | Dosisintervall 8 $\rightarrow$ 12 $\rightarrow$ 24 h<br>Kreatinin-Clearance $> 50 / < 50 / < 10$ | $\alpha_1$ -Agonist (ZNS), bei Schwangerschaftshypertonie                                                                            |
| Clonidin          | 6–10              | 75–90                | H & R                                                                | Verdoppelung der HWZ                                                                             | $\alpha_2$ -Agonist postsynaptisch (ZNS)                                                                                             |
| Moxonidin         | 12                | 60                   | H, R                                                                 | Reduktion der maximalen Dosis                                                                    | I1-Agonist (ZNS)                                                                                                                     |
| Urapidil          | 3                 | 78                   | H (20 % R)                                                           | Dosisreduktion                                                                                   | Postsynaptischer $\alpha_1$ -Blocker, schwache $\beta_1$ -Blockade und Stimulation von 5-HT <sub>1A</sub> -Serotoninrezeptoren (ZNS) |

NI: Niereninsuffizienz; H: hepatisch; R: renal; HWZ: Halbwertszeit



im Blutdruck durch schnell anflutende und kurz wirksame Antihypertensiva das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse letztlich erhöhen. Die pharmakodynamische Wirkung von Antihypertensiva kann besonders gut durch die 24-Stunden-Blutdruckmessung erfasst werden, hierbei spielen Faktoren wie die „Trough-to-Peak-Ratio“, die „Morning-to-Evening-Ratio“ und der Smoothness-Index (SI) eine wichtige Rolle. Die besten Antihypertensiva wirken auch nach 24 Stunden noch so gut, dass der Patient vor Tabletteneinnahme am

nächsten Morgen immer noch eine optimale antihypertensive Wirkung hat.

## ■ Pharmakologie einzelner Substanzklassen

### Zentrale Sympathikolytika

Tabelle 1 zeigt die wesentlichen pharmakologischen Daten von zentralen Sympathikolytika. Neben Alpha-Methyl-Dopa, welches heute in erster Linie nur noch in der Schwangerschaftshypertonie eingesetzt wird, stehen Moxonidin und Rilmenidin als moderne

Imidazol-Antagonisten mit zentralnervöser Wirkung zur Verfügung.

Urapidil ist ein hervorragendes Sympathikolytikum mit sowohl peripherer  $\alpha$ -Adrenozeptor-blockierender Wirkung als auch zentralnervöser sympathikolytischer Wirkung. Diese Substanz eignet sich hervorragend bei hypertensiven Krisen und hypertensiven Notfällen als i.v.-Therapie. Ergänzend kann Urapidil auch als Additiv-Antihypertensivum in retardierter Form bei therapieresistenter Hypertonie verabreicht werden.

**Tabelle 2:** Klassifikation von Betablockern. Nach [Brislow MR et al. Clin Cardiol 1998; 21]

|                                                  |                                       |                                                          |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1. Generation                                    | Nicht selektiv                        | z. B. Propranolol                                        |
| 2. Generation                                    | $\beta_1$ -selektiv                   | z. B. Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol, Betaxolol        |
| 3. Generation<br>Betablockade und Vasodilatation | Nicht selektiv<br>$\beta_1$ -selektiv | Carvedilol (Alphablockade)<br>Nebivolol (NO-Freisetzung) |

### Betablocker

Wir unterscheiden je nach Generationen selektive und hochselektive Betablocker mit oder ohne vasodilatierende Wirkung (Tab. 2). Die Wirkung von Betablockern ist idealerweise auf  $\beta_1$ -Rezeptoren beschränkt,  $\beta_2$ -Rezeptoren

**Tabelle 3:** Adrenerge Rezeptoren

| Betablocker |                                                                 |   |                                                    |                                |
|-------------|-----------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------|--------------------------------|
|             | $\beta_1$                                                       |   | $\beta_2$                                          |                                |
| Gefäße      | Dilatation                                                      | < | Dilatation                                         | $\alpha_1$<br>Konstriktion     |
| Bronchien   | Dilatation                                                      | < | Dilatation                                         | $\alpha_2$<br>Konstriktion     |
| Myokard     | Herzfrequenz ↑<br>Kontraktilität ↑<br>Relaxation ↑<br>Apoptosis | > | Herzfrequenz ↑<br>Kontraktilität ↑<br>Relaxation ↑ | Kontraktilität<br>Hypertrophie |
| SNS         |                                                                 |   | Noradrenalinfreisetzung ↑                          | Noradrenalinfreisetzung ↓      |
| Niere       | Reninfreisetzung ↑                                              | > | Reninfreisetzung ↑                                 | < Noradrenalinfreisetzung ↓    |

**Tabelle 4:** Betablocker

| Name        | $\beta_1/\beta_2$ | Bioverfügbarkeit | Lipophil | Elimination | Halbwertszeit (h) | Wirkdauer (h) |
|-------------|-------------------|------------------|----------|-------------|-------------------|---------------|
| Metoprolol  | +                 | 50 %             | +        | H           | 2–5               | 8–15          |
| Propranolol | 0                 | 30 %             | +++      | R, H        | 2–5               | 8–15          |
| Atenolol    | +                 | 50 %             | 0        | R           | 4–12              | 15–24         |
| Bisoprolol  | ++                | 90 %             | +        | R, H        | 4–12              | 15–24         |
| Carvedilol  | 0                 | 25 %             | ++       | R, H        | 4–12              | 15–24         |
| Nebivolol   | +++               | 90 %             | ++       | H           | 24                | 20–40         |

H: hepatisch; R: renal

sollten aufgrund ihrer broncho- und vasodilatierenden Wirkung nicht blockiert werden (Tab. 3).

In Tabelle 4 sind die wesentlichen pharmakologischen Daten der derzeitigen Betablocker nochmals zusammengefasst. Betablocker interagieren mit Antiarrhythmika und Digitalis und können dort die Bradykardieneigung und die AV-Blockierung verstärken. Auch die Kombination mit Antidiabetika kann beeinflusst werden.

### Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems

Es gibt in erster Linie 3 Substanzklassen, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen: ACE-Hemmer,  $AT_1$ -Antagonisten und Renin-Antagonisten.

ACE-Hemmer sind eine etablierte und alt bewährte Substanz, die neben der Hemmung der Angiotensin-II-Bildung die Bradykinin-Wirkung verstärken. Aus heutiger Sicht sollten bevorzugt lang wirksame ACE-Hemmer eingesetzt werden; vor allem Captopril und Enalapril sind aufgrund ihrer zu kurzen Halbwertszeit nicht mehr geeignet, da sie 2–3× täglich gegeben werden müssen. Auch ACE-Hemmer haben diverse Interaktionen, die berücksichtigt werden müssen. So können sie u. a. mit Allopurinol und Immunsuppressiva interagieren, nicht-steroidale Antirheumatika hemmen die Wirkung

von ACE-Hemmern. In Kombination mit kaliumsparenden Diuretika erhöht sich das Risiko für eine Hyperkaliämie (Tab. 5).

$AT_1$ -Rezeptorantagonisten wirken direkt am  $AT_1$ -Rezeptor. Auch hier gilt, dass bevorzugt länger wirksame  $AT_1$ -Antagonisten gegeben werden sollten (Tab. 6) und dass die Pharmakokinetik des ersten und ältesten  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten (Losartan) eine 1× tägliche Gabe aufgrund der zu kurzen Halbwertszeit nicht rechtfertigt (Tab. 7).

Einige Sartane gehen eine so genannte „unüberwindbare Rezeptorbindung“ ein. Dies bedeutet, dass für die Lebensdauer eines  $AT_1$ -Rezeptors dieser durch den  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten blockiert ist. Diese unüberwindbare Rezeptorbin-

dung ist für moderne Sartane, wie z. B. Candesartan, nachgewiesen.

### Renin-Inhibitoren

Der derzeit einzige zugelassene Renin-Inhibitor heißt Aliskiren und wirkt durch Bindung an die Protease Renin mittels einer direkten Reninhemmung, wodurch die Umwandlung von Angiotensinogen im Angiotensin I verhindert wird. Die Halbwertszeit von Aliskiren beträgt 20–40 Stunden, die  $Q_0$  liegt bei 0,92. Bisher gibt es wenige Daten zur Langzeitbehandlung mit dieser Substanzklasse. In Kombination mit anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems steigt jedoch die Nebenwirkungsrate vor allem für Hyperkaliämien und Nierenversagen, sodass die Substanzklasse (besonders bei Diabetikern)

**Tabelle 5:** ACE-Hemmer

| Name        | Pro-Drug | Bioverfügbarkeit | Elimination | Dosisanpassung (ml/Min.) | Wirkbeginn | Wirkdauer (h) |
|-------------|----------|------------------|-------------|--------------------------|------------|---------------|
| Captopril   | –        | 70 %             | N           | < 60                     | 15 Min.    | 3             |
| Enalapril   | +        | 40               | N           | < 60                     | 2 h        | 11            |
| Benazepril  | +        | 40               | N, H        | < 30                     | 1 h        | 10–11         |
| Cilazapril  | +        | 70               | N           | < 60                     | 2 h        | 12            |
| Fosinopril  | +        | 35               | N, H        | –                        | 1 h        | 11            |
| Lisinopril  | –        | 25               | N           | < 60                     | 1 h        | 12            |
| Perindopril | +        | 30               | N           | < 60                     | 2 h        | 3–10          |
| Quinapril   | +        | 60               | N           | < 60                     | 2 h        | 11–17         |
| Ramipril    | +        | 70               | N           | < 60                     | 2          | 13–17         |

H: hepatisch; N: Niere

**Tabelle 6:**  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten

| Name        | Bioverfügbarkeit (%) | Aktive Metaboliten | Halbwertszeit (h) | Elimination    | Wirkungsbeginn<br>Maximale Wirkung |
|-------------|----------------------|--------------------|-------------------|----------------|------------------------------------|
| Losartan    | 25–33                | E3174              | 1,5–2 (6–9)       | 14 % H, 86 % R | 6 h 1 h (3–4 h)                    |
| Valsartan   | 25                   | Nein               | 6                 | 70 % H, 30 % R | 2 Wochen 2–4 h                     |
| Candesartan | 42                   | Ja                 | 5–11              | 40 % H, 60 % R | 2–3 h 6–8 h                        |
| Eprosartan  | 15                   | Nein               | 6                 | 90 % H, 10 % R | 1–2 h                              |
| Olmesartan  | 26                   | Ja                 | 13                | 60 % H, 40 % R | 1–2 h                              |
| Telmisartan | 45                   | Nein               | 20–24             | 98 % H         | 1–2 h 0,5–1 h                      |

H: hepatisch; R: renal

**Tabelle 7:** AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten. Erstellt nach Daten aus [Austria Codex 2007, Update 14.2, 2006].

|             | Maximale Wirkspiegel<br>Wirkdauer | Halbwertszeit             | CYP-450-                                                                                                | Leberinsuffizienz                     | Niereninsuffizienz* |
|-------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Losartan    | 1 h (E3174: 3–4 h)<br>9–13 h (?)  | 1,5–2 h<br>(E3174: 6–9 h) | <u>Relevant:</u><br>2C9-Substrat<br>2C8/9-Inhibitor<br><u>Schwach:</u><br>CYP1A2/2C19/3A4-<br>Inhibitor | Ø                                     | < 30                |
| Eprosartan  | 1–2 h (?)                         | 5–9 h                     | <u>Relevant:</u><br>Ø<br><u>Schwach:</u><br>CYP2C8/9-Inhibitor                                          | N. b.                                 | < 30                |
| Valsartan   | 2–4 h > 24 h                      | 6 h                       | <u>Relevant:</u><br>Ø<br><u>Schwach:</u><br>CYP2C8/9-Inhibitor                                          | Reduktion (< 80 mg/d)                 | < 10                |
| Candesartan | 6–8 h > 24 h                      | 9 h                       | <u>Relevant:</u><br>Ø<br><u>Schwach:</u><br>CYP2C8/9-Substrat,<br>2C8/9-Inhibitor                       | Reduktion (AUC-<br>Anstieg auf 145 %) | < 20                |
| Irbesartan  | 1–2 h > 24 h                      | 11–15 h                   | <u>Relevant:</u><br>2C8/9-Inhibitor<br><u>Schwach:</u><br>2C8/9-Substrat,<br>2D6/3A4-Inhibitor          | Nein                                  | Ø                   |
| Olmesartan  | 1–2 h (?)                         | 11–15 h                   | Keine                                                                                                   | Ø                                     | < 20                |
| Telmisartan | 0,5–1 hca. 24 h                   | 24 h                      | <u>Relevant:</u><br>Ø<br><u>Schwach:</u><br>2C19-Inhibitor                                              | < 20<br><br>Ø (?)                     |                     |

\* Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in ml/Min./m<sup>2</sup> Körperoberfläche**Tabelle 8:** Diuretika. Aus [Wenzel RR. Diuretika bei Herzinsuffizienz. Nephrologe 2009; 4 (2): 177–91. © Springer Medizin Verlag 2009]. With kind permission of Springer Science+Business Media.

| Name                                            | Ausscheidung im Harn |                |    | Wirkdauer (h) | Info                                                                                                               |
|-------------------------------------------------|----------------------|----------------|----|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | Na <sup>+</sup>      | K <sup>+</sup> | Cl |               |                                                                                                                    |
| Carboanhydrasehemmer                            | ↑                    | Ø              | ↓  | 8             | Schwache diuretische Wirkung, metabolische Azidose                                                                 |
| Thiaziddiuretika                                |                      |                |    |               | Kalziumretention, hypochlorämische Alkalose                                                                        |
| Hydrochlorothiazid                              | ↑                    | ↑              | ↑  | 2–3           |                                                                                                                    |
| Chlorthalidon                                   | ↑                    | ↑              | ↑  | 40–60         |                                                                                                                    |
| Xipamid                                         | ↑↑                   | ↑↑             | ↑↑ | 5–8           | Wirkung peritubulär (nicht luminal), Hypokaliämie, Insulinresistenz! Zusätzlich leichte Hemmung der Carboanhydrase |
| Schleifendiuretika                              | ↑↑                   | ↑↑             | ↑↑ | 3 (–6)        | Kalziumverlust, hypochlorämische Alkalose, Hypokaliämie, Hyperurikämie                                             |
| Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) | ↑                    | ↓              | ↑↑ | 12 (–24)      | Luminal wirksam                                                                                                    |
| Aldosteronantagonisten                          | ↑                    | ↓              | ↑↑ | 80–120 (!)    | Kompetitive Aldosteronrezeptorbindung (kapillarseitig!), Hemmung der Synthese von Na/K-Transportern                |

**Tabelle 9:** Diuretika. Aus [Wenzel RR. Diuretika bei Herzinsuffizienz. Nephrologe 2009; 4 (2): 177–91. © Springer Medizin Verlag 2009]. With kind permission of Springer Science+Business Media.

| Name               | Dosierung in mg/d (Maximaldosis) | Bioverfügbarkeit (%) | Halbwertszeit (h)    | Wirkungsbeginn/<br>max. Wirkung nach (h)/<br>Wirkungsdauer |
|--------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------|
| Hydrochlorothiazid | 12,5–50 (100)                    | 70                   | 2–3                  | 1 h/4 h/6–12 h                                             |
| Xipamid            | 10–40 (80)                       | 100                  | 5–8                  | 1 h/3–6 h/12 h                                             |
| Chlorthalidon      | 25–50 (100)                      | 65                   | 40–60                | 2 h/8 h/50–70 h                                            |
| Amilorid           | 5–10 (20)                        | 15–25                | 6–9                  | 2 h/3–6 h/24 h                                             |
| Spironolacton      | 25–100 (200)                     | 70                   | 2–4 (Metabol. 10–20) | 48 h (!)/3–5 d/48–72 h                                     |
| Furosemid          | 20–80 (1000)                     | 30–70 (!)            | 1                    | 0,25 h/0,5–1,5 h/4–6 h                                     |
| Piretanid          | 3–6 (12)                         | 100                  | 1,5                  | 0,25 h/0,5–1,0 h/4–6 h                                     |
| Toraseamid         | 5–20 (100)                       | 85                   | 3–4                  | 1–2 h/4–8 h/12–24 h                                        |

nicht mit ACE-Hemmern oder  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten kombiniert werden sollte.

## Diuretika

Niedrig dosierte Diuretika sind ein wesentliches Standbein einer antihypertensiven Therapie. Bei Diuretika unterscheiden wir Carboanhydrase-Hemmer, Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika und antikaliuretische Diuretika einschließlich Aldosteron-Antagonisten. Für die Hypertoniebehandlung sind im Wesentlichen Thiaziddiuretika sinnvoll. Diese sollten in der Dosis nicht höher als 12,5 mg HCT oder äquivalent eingesetzt werden, solange nicht zusätzlich eine Herzinsuffizienz besteht. Aldosteronantagonisten sind in Fällen des Verdachtes auf einen primären Hyperaldosteronismus bei schweren Hypertonieformen zusätzlich einsetzbar, hierbei sollte jedoch auf das gesteigerte Risiko einer Hyperkaliämie geachtet werden. Die wesentlichen pharmakodynamischen Eigenschaften von Diuretika sind in den Tabellen 8 und 9 zusammengefasst.

Auch bei Diuretika gilt es, Interaktionen zu berücksichtigen. Diese bestehen insbesondere mit Steroiden, Insulin,

Amphotericin, Laxantien, Lithium, diversen Antidiabetika, Allopurinol, diversen Zytostatika und nicht-steroidalen Antirheumatika.

## Kalziumantagonisten

Der älteste Kalziumantagonist ist Nifedipin, der in unretardierter Form extrem schnell anflutet und auch in seiner Wirkung sehr kurz ist. Daher ist diese Substanz in der Hypertoniebehandlung nicht mehr einzusetzen. Amlodipin, Manidipin und Lercanidipin sind moderne langwirksame Kalziumantagonisten, die einen hohen Stellenwert in der Hypertoniebehandlung einnehmen (Tab. 10).

Auch Kalziumantagonisten haben Interaktionen, die zu berücksichtigen sind. Dies betrifft insbesondere Interaktionen mit Alphablockern, Carbamazepinen, Cyclosporinen, Barbituraten sowie diverse Cytochrom-P450-Interaktionen.

## Vasodilatoren

Vasodilatoren sind Reservesubstanzen, welche bei schwerer Hypertonie einsetzbar sind. So gilt z. B. Minoxidil als Reservemittel, welches deutliche Nebenwirkungen (vor allem orthostatische Dysregulation) mit sich bringt und auch nur in

Kombination mit Schleifendiuretika eingesetzt werden sollte, da es sonst schnell zu einer Hyperhydratation kommen kann (Tab. 11).

## Cytochrom-P450-Interaktionen

Ein Großteil der Antihypertensiva interagiert mit hepatischen Cytochrom-P450-Hämaproteinen, welche für die Verstoffwechselung wasserunlöslicher Stoffe durch Oxidation verantwortlich sind. Die Interaktion muss bei Komedikationen beachtet werden, insbesondere bei einer Akutmedikation (z. B. mit Antibiotika, Chemotherapeutika o. ä.).

Eine gute kostenlose Datenbank, bei der Cytochrom-P450-Interaktionen (Induktoren und Inhibitoren) nachgelesen werden können, findet sich auf der Homepage der Indiana University School of Medicine unter [www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com) und ist auch als PDF zum Download verfügbar.

**Weiterführende Literatur** beim Verfasser.

## Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. med. René R. Wenzel  
Abteilung für Innere Medizin  
Allgemeines öffentliches Krankenhaus  
Zell am See  
Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Paracelsus Universitätsklinik Salzburg  
A-5700 Zell am See  
Paracelsusstraße 8  
E-Mail: [rene@rrwenzel.at](mailto:rene@rrwenzel.at)

**Tabelle 10:** Kalziumantagonisten

| Name      | Halbwertszeit (h) | Bioverfügbarkeit (%) | Metabolismus | Maximaler Plasmaspiegel Wirkung |
|-----------|-------------------|----------------------|--------------|---------------------------------|
| Nifedipin | 2–5               | 40–90                | H            | 5–20 Min.                       |
| Felodipin | 9–16              | 20 % (nach FPE)      | H (CYP4A)    | 2–5 h                           |
| Amlodipin | > 24–36           | 64–90                | H            | 6–12 h                          |
| Verapamil | 5–12              | 20–40                | H, R         | 1–2 h > 8 h                     |
| Diltiazem | 3–5               | 70–80                | H            | 2–4 h 5–7 h                     |

H: hepatisch; R: renal

**Tabelle 11:** Vasodilatoren

| Name                 | Wirkung                                                                                                                                     | Nebenwirkung                 | Besonderheit                                                                     |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Dihydralazin         | Starke periphere Vasodilatation                                                                                                             | Orthostatische Dysregulation | Hoher First-pass-Effekt<br>Schwere SNS-Aktivierung                               |
| Minoxidil            | Reservemittel bei resistenter Hypertonie<br>Stärkster Dilator<br>Kaliumkanal-Öffner (VSMC)<br>Plasma-Halbwertszeit 3–4 h; Wirkdauer 24–72 h | Orthostatische Dysregulation | Hypertrichose<br>Nur in Kombination mit Schleifendiuretika und ggf. Betablockern |
| Nitroprussid-Natrium | Lichtempfindlich<br>(Stärkste antihypertensive Substanz -> nur unter Intensivüberwachung!)                                                  | –                            | Cyanid-Entstehung<br>Kombination mit Na-Thiosulfat)                              |

SNS: sympathisches Nervensystem; VSMC: glatte Gefäßmuskulatur

# Hypertensiver Notfall

P. Grüner

Neben der Blutdruckmessung, aus der sich bei der Behandlung des hypertensiven Notfalls die Diagnose ergibt, soll die Basisuntersuchung neben der Hypertonie- und Medikamentenanamnese (Therapieadhärenz, Vasopressoren) auf Symptome einer zerebralen oder vaskulären Dysfunktion (neurologisches Defizit, Angina pectoris, Atemnot, Pulsstatus) gerichtet sein. Der hypertensive Notfall ist definiert als kritischer systolischer Blutdruckanstieg und diastolische Werte  $> 120$  mmHg. Anhand zusätzlicher Organmanifestationen wie oben exemplarisch angeführt ergibt sich dann die Einteilung in „Urgency“ (ohne Organmanifestation) und „Emergency“ (mit akutem Zielorganschaden). Der Schweregrad der klinischen Manifestation ist geprägt von der absoluten Blutdruckhöhe, der Zeit bis zum Erreichen der Blutdruckspitze, der Blutdruckdifferenz vor dem hypertensiven Notfall und der Akutsituation sowie den kardio- und zerebrovaskulären Vor- und Begleiterkrankungen.

„Urgency“ ist lediglich von unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerz, Palpitationen, Unwohlsein, Abgeschlagenheit und allgemeinem Krankheitsgefühl geprägt. Üblicherweise reicht eine ambulante perorale Behandlung aus. Hier haben sich bewährt: Nitrendipin 5 mg, Amlodipin 5 mg, Captopril 25 mg, Metoprolol 50 mg, Urapidil 60 mg oder Clonidin 0,15 mg.

**Tabelle 1:** Medikamente in Abhängigkeit von der Organmanifestation

|                  | Geeignet                                        | Ungeeignet               |
|------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|
| Kardial          | Nitroglycerin, Furosemid, Urapidil              | Nifedipin                |
| Koronar          | Nitroglycerin, Betablocker                      | Nifedipin                |
| Zerebral         | Urapidil, Labetalol                             | Nitroglycerin, Nifedipin |
| Vaskulär         | Betablocker, Urapidil, Nitroglycerin, Labetalol | Nifedipin                |
| RR syst. $< 100$ |                                                 |                          |
| HF $< 60$        |                                                 |                          |

Inakzeptabel ist der Einsatz von nicht-retardiertem Nifedipin, das neben einer unkalkulierbaren Blutdrucksenkung durch Hirndrucksteigerung selten, dafür aber klinisch kritische neurologische Veränderungen bis hin zum Koma auslösen kann.

„Emergency“, geprägt durch einen akuten Zielorganschaden, benötigt als Therapieziel neben einer Blutdruck- auch eine Symptomkontrolle innerhalb kurzer Zeit, weshalb eine parenterale Therapie und stationäre Behandlung mit der Option der intensivmedizinischen Betreuung nötig ist. Unter den akuten Zielorganschäden subsumieren wir akute Erkrankungen, wie Insult, Subarachnoidalblutung, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Lungenödem, Aortendissektion oder Gestose. Danach richtet sich dann die Therapieauswahl (Tab. 1), oft auch in Kombination. Auf die Blutdrucksenkung beim ischämischen und beim hämorrhagischen Schlaganfall kann hier nicht eingegangen werden, sie

hat jedenfalls, wenn überhaupt, fast immer sehr langsam und unter engmaschiger Kontrolle von Blutdruck und neurologischer Symptomatik zu erfolgen.

Als relativ universelles Therapeutikum hat sich Urapidil bewährt, als Betablocker seien Metoprolol und Esmolol angeführt. Nitroglycerin verfügt über eine gute, aber nur kurze Wirksamkeit (Tachyphylaxie), Clonidin führt zu einer oft erwünschten Sedierung und Furosemid zu einer Volumendepletion, die bei akuter kardialer Dekompensation zur Symptomkontrolle führt.

## Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Peter Grüner  
Bluthochdruckambulanz  
Universitätsklinik für Innere Medizin 2  
Paracelsus Privatmedizinische  
Universität Salzburg  
A-5020 Salzburg  
Müllner Hauptstraße 48  
E-Mail: p.gruener@salk.at

# Hypertonie: Sekundäre Ursachen

B. Watschinger

Bei etwa 5–10 % aller Hypertoniker liegt eine identifizierbare oder behandelbare Ursache der Blutdruckerhöhung, d. h. eine sekundäre Hypertonieform vor. Renale Veränderungen (renovaskuläre oder renoparenchymatöse Schäden) sind die Hauptverursacher einer sekundären Hypertonieform. Nur in seltenen Fällen sind andere Krankheitsbilder für den Blutdruckanstieg verantwortlich (z. B. primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Hypothyreose, Hyperthyreose, Hyperparathyroidismus, Coarctatio aortae, Medikamente, Schlafapnoe-Syndrom).

Vor dem Beginn aufwendiger Untersuchungen zur Abklärung einer sekundären Hypertonieform sollen immer andere Ursachen einer therapieresistenten Hypertonie ausgeschlossen werden. Dazu zählen:

- Patientenbezogene Ursachen: Compliance, Salzzufuhr, Lebensstil (Alkohol, Adipositas), Einnahme anderer blutdrucksteigernder Substanzen.
- Arztbezogene Ursachen: suboptimale Dosierungen, irrationale Kombinationen oder Wechselwirkungen unterschiedlicher Antihypertensiva bzw. der bestehenden Begleitmedikation.
- Messungsbezogene Ursachen: falsche Manschettengröße, Vorliegen einer Weißkittelhypertonie (ABPM, Heimmessungen).
- Volumenbelastung: zu hohe Salzzufuhr, inadäquate Diuretikatherapie, eingeschränkte Nierenfunktion.

Der Verdacht auf eine sekundäre Ursache ergibt sich oft aus dem klinischen Bild:

- Neu aufgetretene Hypertonie im Alter < 30 oder > 50 Jahre,
- Therapierefraktäre Hypertonie (keine ausreichende Blutdruckkontrolle trotz einer antihypertensiven 3- oder 4-Fach-Therapie) bzw. bei
- Vorliegen spezifischer klinischer oder laborchemischer Befunde (z. B. Hypokaliämie, epigastrische Strömungsgeräusche, Blutdruckunterschiede an den Oberarmen – Seitenunterschied, Blutdruckdifferenz zwischen Armen und Beinen, episodische Blutdruckspitzen, Flush, Palpitationen).

## ■ Nierenarterienstenose

Hämodynamisch signifikante Stenosen der Nierenarterien können zu einer Blutdruckerhöhung führen. Das Vorliegen einer morphologisch sichtbaren Einengung der Nierenarterien alleine gibt allerdings keine Auskunft über ihre funktionelle Wirksamkeit.

Vor allem bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, atherosklerotischen Begleiterkrankungen (Verdacht einer atherosklerotischen Nierenarterienstenose bei Hypertonie und Nachweis von Karotisstenose, PAVK, KHK, bzw. Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder Nikotinabusus) oder bei frühem Auftreten in den ersten Lebensdekaden (Möglichkeit einer fibromuskulären Dysplasie) soll an eine Nierenarterienstenose gedacht werden.

Häufig wurden in der Vergangenheit Stenosen mittels Dilatation oder Stentimplantation behandelt, ohne einen Erfolg in Hinblick auf eine Blutdrucksenkung zu erzielen. Die oft bestehende hypertensive Nephrosklerose und die durch die renoparenchymatöse Schädigung verursachte, gleichzeitig vorhandene, renal bedingte Hypertonie verhinderten in vielen Fällen eine erfolgreiche Normalisierung der Blutdruckwerte. Aufgrund dieser Beobachtungen und der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, die keinen Vorteil einer interventionellen Korrektur der Nierenarterienstenosen (mittels PTCA oder Stent) gegenüber einer medikamentösen Therapie finden konnten, hat sich heute die Therapie wieder auf ein primär medikamentöses Vorgehen beschränkt. Eine Ausnahme von dieser Empfehlung betrifft die fibromuskuläre Dysplasie, bei welcher die Intervention die Therapie der Wahl darstellt (diese betrifft im Gegensatz zur atherosklerotischen Nierenarterienstenose vorwiegend jüngere Patienten). Bei Patienten, deren gesamte Restnierenfunktion durch die Nierenarterienstenose bedroht ist und bei denen es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion gekommen ist (z. B. bei bilateraler Stenose oder bei Nieren-

arterienstenose und Einnierigkeit) oder die durch hypertensive Krisen mit Organbeteiligungen bereits vital bedroht waren (instabile AP-Symptomatik, plötzliches Lungenödem), kann eine interventionelle Sanierung überlegt werden.

## ■ Primärer Hyperaldosteronismus

Die Prävalenz eines primären Hyperaldosteronismus liegt bei hypertensiven Patienten zwischen 0,5 und 2,0 % (in Referenzzentren kann die Prävalenz höher liegen, ca. 5–12 %).

Neben der häufigsten Ursache, dem adrenalen Adenom, kommen auch andere Ursachen in Betracht (z. B. bilaterale adrenale Hyperplasie, Glukokortikoid-suppressibler Hyperaldosteronismus, adrenales Karzinom).

Ein primärer Hyperaldosteronismus kann sich asymptomatisch präsentieren, es können aber Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Polyurie sowie eine Retinopathie auftreten. Eine Hypokaliämie kann diagnostisch hilfreich sein. Etwa 40 % der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus weisen allerdings normale Serum-Kalium-Werte auf.

Das Screening erfolgt mittels der Aldosteron-Renin-Ratio. Der Nachweis einer erhöhten Aldosteronproduktion bei unterdrückter Reninaktivität gilt als diagnostisch.

Morgens nach dem Aufstehen (z. B. 8 Uhr) wird die Ratio Aldosteron (ng/dl) zu Renin (ng/ml/h) bestimmt, welche im Krankheitsfall > 30–50 liegt (bei gleichzeitig erhöhtem Aldosteron > 15 ng/dl (> 150 pg/ml) und verminderter Reninaktivität PRA < 1 ng/ml/h. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch Nachweis einer unangepasst hohen Aldosteronkonzentration (im Harn bzw. Serum) während eines oralen oder intravenösen Salzbelastungstests.

Die medikamentöse Therapie mit Aldosteronantagonisten stellt die Therapie

der Wahl bei bilateraler Hyperplasie dar, bei unilateralem Nebennierenadenom ist die laparoskopische Operation als Primärtherapie zu betrachten.

## ■ Cushing-Syndrom

Die Hypertonie ist eines von unspezifischen Symptomen des seltenen Cushing-Syndroms, dessen Klinik oft dem „Metabolischen Syndrom“ ähnlich ist (Adipositas, schlecht kontrollierter Diabetes, Hypertonie, Osteoporose). Oft sind auch Veränderungen, wie z. B. Gewichtszunahme mit zentraler Fettverteilung (Nacken, Hals, Gesicht), dünne Haut mit Blutungen, livide Striae, proximale Muskelschwäche, schlechte Wundheilung, Hirsutismus, Akne, Zyklusstörung bei Frauen, polyzystisches Ovar oder Depressionen bzw. Psychosen feststellbar. In manchen Fällen wird erst bei Nachweis eines Inzidentaloms der Nebenniere differenzialdiagnostisch an eine Kortisolüberproduktion gedacht.

Ihr Nachweis muss durch eine mehrfache Kortisolbestimmung im Serum (Abnahmezeitpunkt um Mitternacht; Krankheitsausschluss bei Serumwerten  $< 2\text{--}5 \mu\text{g/dl}$ ) bzw. dem Nachweis erhöhter Werte von freiem Kortisol im 24-h-Harn erfolgen. Zur Bestätigung des Cushing-Verdachts wird ein Dexamethason-Hemmtest angeschlossen. Die weitere Abklärung inkludiert die Differenzierung einer ACTH-abhängigen bzw. -unabhängigen Kortisolproduktion (ACTH-Bestimmung, CRH-Test)

## ■ Phäochromozytom

Das Phäochromozytom ist eine seltene Ursache für eine arterielle Hypertonie ( $< 0,2\%$  aller Hypertoniker). Als typische Symptome gelten: paroxysmale oder persistierende Hypertonie, Schwitzen, Tachykardie, Kopfschmerzen sowie Blässe, orthostatische Hypotension –

Hypovolämie. Klinisch bedeutsam ist das mögliche familiäre Auftreten bei z. B. MEN 2 (multiple endokrine Neoplasie), Von-Hippel-Lindau-Syndrom bzw. Neurofibromatose 1.

Differenzialdiagnostisch sollten Situationen beachtet werden, die zu einer ähnlichen Symptomatik führen können (z. B. abruptes Absetzen von Clonidin und Betablockern, autonome Dysfunktion, trizyklische Antidepressiva, „Panic Disorder“ bzw. Einnahme von Kokain, Amphetamin, Phencyclidin, Phenylephrin, Terbutalin, MAO-Hemmern und tyraminhaltiger Nahrung [Bier, Wein, Sojasauce, Avocado, Bananen, Räucherfisch/-fleisch, Salami!]).

Bei klinischem Verdacht erfolgt die Messung von fraktionierten Katecholaminen und/oder fraktionierten Metanephrinen im 24-h-Harn. Wird eine signifikante Erhöhung festgestellt, muss versucht werden, den Tumor zu lokalisieren. Dazu stellt die Diagnostik mittels CT/MRT von Abdomen und Becken den ersten Schritt dar. Die Bestätigung der im CT/MRT bestimmten Lokalisation erfolgt im Weiteren mittels  $^{123}\text{I}$ -Meta-Iodo-Benzylguanidin- (MIBG-) Scan oder als Third-line-Diagnoseoption mit PET (Positronen-Emissionstomographie mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose,  $^{18}\text{F}$ -Fluorodopamin und  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-DOPA) bzw. Octreoscan ( $^{111}\text{In}$ -Pentetreotid-Szintigraphie).

Nach Diagnosestellung ist die Operation nach entsprechender Vorbereitung Therapie der Wahl. Eine lebenslange Nachsorge ist erforderlich, da Rezidive/Metastasen noch nach vielen Jahren auftreten können.

## ■ Schlafapnoe-Syndrom

Das Schlafapnoe-Syndrom sollte bei Patienten, die über nachstehende Beschwerden klagen, differenzialdiagnos-

tisch als Hypertonie Ursache in Betracht gezogen werden: Adipositas, Schnarchen, Apnoe, Durchschlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Einschlafneigung am Tag, Sekundenschlafattacken/imperativer Schlafdrang, Kopfschmerzen beim Erwachen, Schwindel (vor allem nach dem Aufstehen), nächtliches Schwitzen, Nykturie, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Impotenz, erektile Dysfunktion. Nach Diagnosestellung im Schlaflabor gilt die nächtliche Masken-CPAP-Beatmung als Therapie der Wahl.

## ■ Aortenisthmusstenose

Eine Aortenisthmusstenose wird meist bereits im Kleinkindalter diagnostiziert. Das Leitsymptom sind Blutdruckdifferenzen zwischen den Armen bzw. den oberen und unteren Extremitäten.

### Weiterführende Literatur

- Castellano M, Lenders JW, Plouin PF, et al. ESH-Newsletter: Update on Hypertension Management 2010; 11: Nr. 43. Management of Pheochromocytoma-Paraganglioma. J Hypertonie 2012; 16: 30–4.
- Lao D, Parasher PS, Cho KC, et al. Atherosclerotic renal artery stenosis – diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2011; 86: 649–57.
- Wenzel R. Hypertensive Notfälle und Nierenarterienstenose. J Hypertonie 2011; 15: 24–30.
- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 2007; 356: 601–10.

### Korrespondenzadresse:

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

# Schwangerschaft und Hypertonie

B. Watschinger

Eine unkontrollierte Hypertonie während der Schwangerschaft kann zu erheblichen Risiken für Mutter (inklusive Mortalitätsrisiko) und Kind (perinatale Mortalität, Frühgeburt, niedrigeres Geburtsgewicht etc.) führen. Auch wenn Konsens über die Notwendigkeit einer blutdrucksenkenden Therapie besteht, befindet man sich als Behandler weitgehend in einem ethischen Dilemma, da prospektive randomisierte Daten zur Therapie fehlen und man deshalb vielfach zu Empirie gezwungen ist.

Für die Klassifikation und die Risikoabschätzung ist der Zeitpunkt des Auftretens hypertensiver Werte bedeutend. Man unterscheidet:

- Chronische/vorbestehende Hypertonie (RR > 140/90 mmHg)

Diese ist vorbestehend oder tritt innerhalb der ersten 20 Wochen der Schwangerschaft auf, bleibt mehr als 42 Tage nach der Geburt bestehen und kann Ausdruck einer primären oder sekundären Hypertonie sein. „Normale“ Blutdruckwerte in der Frühschwangerschaft weisen auf eine Hypertonie hin, da zu diesem Zeitpunkt der Blutdruck physiologischerweise eigentlich gesenkt sein sollte. Aus dieser möglichen Fehlinterpretation kann auch eine spätere Missklassifikation als Gestationshypertonie resultieren.

- Gestationshypertonie/schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

Sie tritt nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW; meist nach der 34. SSW) auf und normalisiert sich typischerweise binnen 2 Wochen *post partum*. Je früher die Hypertonie auftritt, desto wahrscheinlicher ist die Entwicklung einer Präeklampsie bzw. einer späteren Hypertonieentwicklung.

- Vorbestehende Hypertonie mit aufgepfropfter Gestationshypertonie

Hierbei kommt es zu einer Verschlechterung der Blutdruckwerte sowie zum Auftreten einer Proteinurie > 3 g/die nach der 20. SSW.

- Präeklampsie/Eklampsie (Abb. 1)

Der Präeklampsie/Eklampsie, die typischerweise nach der 20. SSW auf-

tritt, liegt eine plazentare Gefäßanomalie zugrunde, die zu einer veränderten Expression angiogenetischer Faktoren und einer systemischen endothelialen Dysfunktion führt. Neben erhöhten Blutdruckwerten ist auch eine Proteinurie > 0,3 g/24 h auffällig.

Schwere Verlaufsformen (RR > 160/110 mmHg) sind mit neurologischen Veränderungen assoziiert (Kopfschmerz ± Sehstörungen [zerebrales Ödem], okzipitale Rindenblindheit, Hyperreflexie ± Kloni, PRES [posteriores reversibles Leukenzephalopathie-Syndrom] und Krampfanfällen [zerebrales Ödem]). Hepatale Veränderungen (rechte Oberbauchschmerzen [Leberschwellung und Leberblutungen]) und hämatologische Veränderungen (HELLP-Syndrom: Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, niedrige Plättchen) können

ebenso auftreten wie renale Veränderungen (Proteinurie > 5 g/24 h, Oligurie [< 500 ml/24 h], Lungenödem). Eine (Prä-) Eklampsie erhöht das Risiko bei einer neuerlichen Schwangerschaft für Gestationshypertonie, (Prä-) Eklampsie, spätere kardiovaskuläre Erkrankungen und terminales Nierenversagen.

## ■ Blutdruckzielwerte bei Hypertonie in der Schwangerschaft

Die Zielwerte unterscheiden sich im Vergleich zu den üblichen Zielwerten bei sonst gesunden Hypertonikern oder bei Hypertoniepatienten mit Begleiterkrankungen:

- BP < 150/100 mmHg
- BP < 140/90 mmHg bei Zielorganschaden
- Diastolische Werte > 80 mmHg sind anzustreben

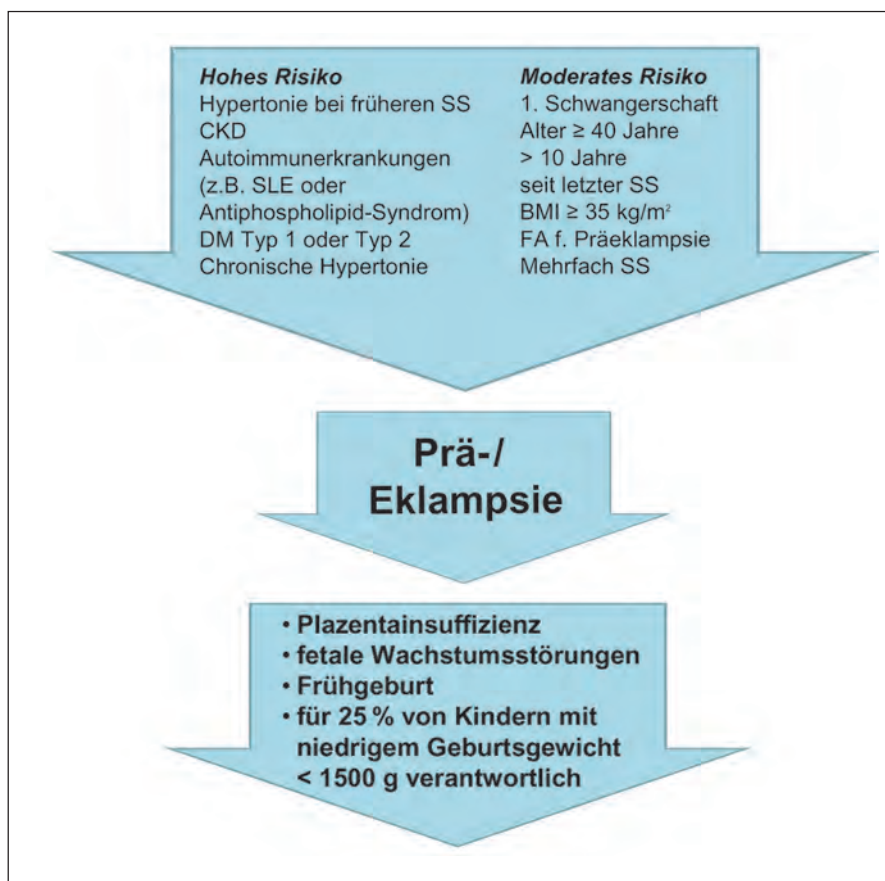


Abbildung 1: Risikofaktoren für und Auswirkungen von Präeklampsie/Eklampsie.

## ■ Antihypertensiva und Schwangerschaft

Für kein Antihypertensivum ist Sicherheit im 1. Trimenon bewiesen, randomisierte kontrollierte Studien zur medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft fehlen.

RAAS-Hemmer (ACE-H, ARB, Renin-hemmer) sollten in der Schwangerschaft vermieden werden. Kontraindiziert sind sie bei Einsatz im 2. oder 3. Trimenon (wegen des Risikos kardialer Missbildungen, Fetopathie, Oligohydramnion, Wachstumshemmung, renaler Agenesie, neonatalem anurischem Nierenversagen) und Natriumnitroprussid wegen fetaler Zyanidvergiftung (bei > 4-stündiger Anwendung).

Patientinnen mit vorbestehender Hypertonie sollten eine ausführliche Beratung vor einer Schwangerschaft erhalten und die Therapie mit RAAS-Hemmern bei Kinderwunsch durch andere Substanzen ersetzen. Alpha-Methyldopa, Labetalol, Metoprolol, Nifedipin retard (nicht empfohlen von NICE < 20. SSW) oder Hydralazin stellen Alternativen dar.

Schwangere Patientinnen mit erhöhten Blutdruckwerten sollten engmaschig kontrolliert und auch auf das mögliche Neuauftreten einer Proteinurie sowie Änderungen des Blutbildes, der Nierenwerte, Elektrolyte, Transaminasen bzw. des Bilirubins getestet werden

Zur Akuttherapie hypertensiver Blutdruckwerte stehen Labetalol, Hydralazin, Nicardipin oder bei Eklampsie Magnesiumsulfat zum intravenösen Einsatz zur Verfügung. Bei nicht beherrschbaren Blutdruckkrisen sollte nach der 37. SSW eine Entbindung (Sectio?) eingeleitet werden. Vor diesem Zeitpunkt ist die Entscheidung nach klinischem Ermessen und bei erfolgter Lungenreife zu treffen.

## ■ Stillperiode

Während der Stillperiode sollen Medikamente mit hoher Eiweißbindung und daher geringem Transfer in die Muttermilch verordnet werden, z. B. Betablocker: Labetalol oder Propanolol (ungünstig: Atenolol, Acebutolol), Kalziumkanalblocker: Nifedipin, Diltiazem, Nicardipin, Verapamil oder Hydralazin. Für ACE-Hemmer und Diure-

tika ist in dieser Phase Zurückhaltung angezeigt.

## Weiterführende Literatur:

ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2011; 32: 3147–97.

Management of hypertension in pregnant and postpartum women. Up to Date [gesehen März 2012].

NICE clinical guideline 107. Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. Issue date: August 2010.

Podmow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. Hypertension 2008; 51: 960–9.

Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. N Engl J Med 2011; 365: 439–46.

## Korrespondenzadresse:

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



■ ■ Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie

## Sind Sie schon Mitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie?

Unterstützen Sie uns, damit wir Sie unterstützen können – werden Sie Mitglied der Österreichischen Hochdruckliga (= Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie). Für 30 Euro im Jahr fördern Sie unsere standespolitische Arbeit und die wissenschaftliche Forschung rund um das Thema arterielle Hypertonie und nehmen am aktuellen Wissensaustausch herausragender Hypertonie-Experten teil. Nützen Sie den Link zur Anmeldung:

<http://www.hochdruckliga.at/index.php/component/content/article?id=6>

# Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABDM)

R. Zweiker

## ■ Einleitung

Gerade bei einer Erkrankung mit einer so hohen Prävalenz wie der Hypertonie ist eine exakte Diskriminierung von „gesund“ und „krank“ besonders bedeutsam. Ein so variabler und physiologischer Schwankungen unterliegender Parameter wie der Blutdruck ist schwierig in seiner tatsächlichen Höhe in einzelnen Individuen zu erfassen, da situativ bedingte Schwankungen („Weißkittelphänomen“) ausgeschlossen sein müssen. Diese Tatsachen führten zur Etablierung des Konzepts der Bestimmung des „true blood pressure“ für jedes Individuum durch Thomas Pickering und der Suche nach der optimalen Technologie, um diesen Parameter zu erfassen. Das ambulante Monitoring des Blutdrucks stellt die bisher vielversprechendste Methode zur Annäherung an dieses Ziel dar.

## ■ Rationale

Die Vorteile des ambulanten Monitorings liegen auf der Hand: Mehr Messwerte erlauben eine bessere Annäherung an den „wahren“ Blutdruck. Die ambulanten Bedingungen machen situative Einflüsse weniger bedeutsam. Die Erfassung des zirkadianen Blutdruckverhaltens ermöglicht neben einer Risikostratifizierung auch die Bestimmung der Wirkdauer von antihypertensiven Medikamenten. Konsequenterweise sind Ergebnisse aus ambulanten Monitorings wesentlich enger mit der Prognose und dem Auftreten von Endorganschäden bei einzelnen Patienten korrelierbar. Die Kosteneffektivität auch bei Anwendung im klinischen Alltag wurde ebenfalls mehrfach bestätigt (durch Vermeidung von unnötigen medikamentösen Therapien).

## ■ Gerätetechnik

Die technologische Entwicklung ist wie in allen anderen Bereichen der Medizin auch beim ambulanten Monitoring des Blutdrucks rasch fortschreitend. Trotzdem sollte besonderer Wert auf die Ver-

wendung von validierten Geräten gelegt werden. Eine Darstellung der aktuellen Validierungsstudienresultate finden sich unter [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org) bzw. unter [www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at). Der Fortschritt der Technik führt zur Entwicklung von kleineren, leichteren und leiseren Geräten. Dadurch wird die besonders relevante Bestimmung des Blutdrucks während der Schlafenszeit besser möglich. Im Rahmen von Studien werden zur Monitorisierung des Schlafes Akzelerometer am Handgelenk verwendet. Eine Implementierung in die klinische Routine steht derzeit noch aus.

Die Messintervalle im Rahmen von ambulanten Blutdruckmessungen sollten 30 Minuten nicht überschreiten, da der Vorteil der Methode auf der Vielzahl der Messungen beruht. Etabliert haben sich eine 15-minütige Intervalldauer bei Messungen untertags und 30-Minuten-Intervalle während der Nachtstunden. Die Messdauer beträgt üblicherweise 24 Stunden. In der Hypertensiologie erlangen Parameter zur Beurteilung der Gefäßwandsteifigkeit zunehmend an prognostischer Bedeutung. Der diesbezüglich am einfachsten zu messende Parameter ist der Pulsdruck. Untersuchungen mittels ambulantem Blutdruckmonitoring zeigten eine besondere Risikosteigerung, wenn der Pulsdruck > 53 mmHg ansteigt.

Neueste Entwicklungen, die nicht unerheblich aus Österreich beeinflusst sind, machen auch die Analyse von Pulswellendaten über 24 Stunden durch Verwendung von Algorithmen bei der oszillometrischen Blutdruckmessung möglich. Eine Erfassung von Steifigkeitsparametern sowie des errechneten zentralen Blutdrucks (= Blutdruck in der Aorta) und ihrer zirkadianen Schwankungen wird damit möglich. Studien, die diese Parameter mit hypertoniebedingten Endorganschäden korrelierten, sind gerade in Durchführung.

## ■ Diagnose der Hypertonie

Wie in einer Metaanalyse (20 Studien, 5863 Patienten) ermittelt wurde, kann

weder die Heimblutdruckmessung noch die Ordinationsmessung mit ausreichender Sensitivität und Spezifität die durch das ambulante Monitoring gestellte Diagnose Hypertonie (Definition in der Studie Tages-RR > 135/85 mmHg) adäquat sichern bzw. ausschließen.

Nichtsdestoweniger ist in den vergangenen Monaten eine Reihe von Untersuchungen publiziert worden, die vor allem der nächtlichen Blutdruckhöhe die höchste prognostische Bedeutung zukommen lassen. Eine Metaanalyse hat die bis 2010 vorliegenden Untersuchungsergebnisse (Daten von ca. 30.000 Patienten) zusammengefasst. So steigt das Mortalitätsrisiko bei Vorliegen eines aufgehobenen zirkadianen Blutdruckrhythmus um 30 % und das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis um 25 %. Weiters nimmt pro 10 mmHg höherem Nacht-Blutdruck das Mortalitätsrisiko um 16 % und das Risiko für ein Herz-Kreislauf-Ereignis um 19 % zu. Der Normalwert für den 24-h-Mitteldruck liegt < 130/80 mmHg, in der Nacht sollten die Blutdruckwerte < 120/70 liegen.

## ■ Einteilung der Hypertonie nach den Kriterien des ambulanten Blutdruckmonitorings

Eine Umrechnung von ambulant erhobenen Daten auf die Höhe des Ordinationsblutdrucks gestaltet sich aufgrund der schon angesprochenen Variabilität des Blutdrucks schwierig und kann nur näherungsweise über Messungen in größeren Kollektiven vorgenommen werden (Tab. 1).

## ■ Zirkadiane Blutdruckrhythmik

Wie viele andere physiologische Parameter unterliegt auch der arterielle Blutdruck einem physiologischen Tag-Nacht-Rhythmus. So sollte während der Schlafenszeit der Blutdruck im Mittel ca. 10–20 % niedriger als untertags sein (= Dipping). Folgende Varianten

**Tabelle 1:** Vorschlag für die Umrechnung von Hypertonie-Schweregraden für Blutdruckmessungen in der Ordination, Heimmessungen und ambulantes Blutdruckmonitoring (Begründung siehe [1]).

| Methode/Kategorie   | Ideal    | Normal   | Hyperton | Hypertonie-stadium 2 |
|---------------------|----------|----------|----------|----------------------|
| Arztmessung         | < 120/80 | < 130/85 | ≥ 140/90 | ≥ 160/100            |
| ABDM/24 h           | < 120/75 | < 125/75 | ≥ 130/80 | ≥ 145/90             |
| ABDM/Tag (wach)     | < 125/75 | < 130/80 | ≥ 135/85 | ≥ 150/95             |
| ABDM/Nacht (Schlaf) | < 100/65 | < 110/70 | ≥ 120/75 | ≥ 135/85             |
| Selbstmessung       | < 120/80 | < 125/85 | ≥ 135/85 | ≥ 150/95             |

der zirkadianen Rhythmik werden unterschieden:

- Dipping: Nacht-BD 10–20 % niedriger als der Tages-BD
- Non-Dipping: Nacht-BD 0–10 % niedriger als der Tages-BD
- Extrem-Dipping: Nacht-BD > 20 % niedriger als der Tages-BD
- Inverses Dipping: Nacht-BD höher als der Tages-BD

Für die Bestimmung der Rhythmik ist besonders relevant, dass sich der Nacht-BD auf die Schlafenszeit bezieht. Eine Programmierung der Nachtauswertung soll von 1:00–6:00 Uhr erfolgen, um mit hoher Wahrscheinlichkeit die Schlafwerte zu erfassen. Die Programmierung des Tagintervalls ist von 09:00–21:00 Uhr anzuraten.

Ein pathologischer zirkadianer Blutdruckrhythmus kann bei Patienten mit primärer Hypertonie auftreten oder Ausdruck einer sekundären Hypertonieform sein.

### ■ „Early Morning Surge“ (frühmorgendlicher Blutdruckanstieg)

In den frühen Morgenstunden zum Zeitpunkt des Aufwachens kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Damit verbunden sind ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz, des Gefäßtonus, der Katecholaminspiegel und der Blutviskosität. Gleichzeitig kommt es zu einer Reduktion des Vagotonus. Nach dem Aufwachen finden sich die im Tagesablauf höchsten Blutdruckwerte, die durch die beginnende körperliche Aktivität und das Aufstehen mitbedingt sind. Eine zweite Blutdruckspitze ist in den frühen Abendstunden zu verzeichnen. Ein deutlicher Blutdruckanstieg während der Morgenstunden im Vergleich zu den niedrigsten Werten während der Schlaf-

stunden wird als „early morning surge“ (frühmorgendlicher Blutdruckanstieg) bezeichnet. Je höher dieser Anstieg ist, desto stärker steigt das Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse. Ein besonderer Anstieg des Risikos erfolgt bei einem „early morning surge“ > 55 mmHg systolisch.

### ■ Ambulantes Blutdruckmonitoring zur Therapiekontrolle

Die Datenlage zur Überprüfung einer ausreichenden Kontrolle der Hypertonie mittels ambulanter Blutdruckmessung nimmt kontinuierlich zu. Die erste, große wissenschaftliche Untersuchung, die Ordinationsmessungen und ambulante Blutdruckdaten zur Steuerung der langfristigen Therapie verwendet hat, war die „OvA Study“ (Office Versus Ambulatory blood pressure monitoring). Sie zeigte eine deutliche Verbesserung der Korrelation von Blutdruckeinstellung und Prognose der Patienten, wenn die Kriterien der ambulanten Messung angewendet wurden.

Es sollten daher schwierig einstellbare Hypertoner jedenfalls mittels ambulanten Messungen kontrolliert und danach getrachtet werden, die Zielwerte adäquat zu erreichen. Inwieweit auch Blutdruckselbstmessungen ausreichend sind, um eine erfolgreiche Kontrolle der Hypertonie zu belegen, ist derzeit noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Eine bessere Aussage als durch Ordinationsmessungen ist aber außer Frage gestellt.

Hermida et al. haben in mehreren randomisierten Studien gezeigt, dass eine Aufteilung der antihypertensiven Therapie von einer isolierten morgendlichen Einnahme hin zu einer Verteilung auf eine Morgen- und eine Abenddosis eine Erhöhung der Dippingraten be-

wirkt. Weiters ist damit eine Verbesserung der Prognose bei Patienten mit essenzieller Hypertonie, aber auch mit Niereninsuffizienz gezeigt worden. Diese Studienergebnisse lassen sich als gewichtiges Argument für die Forderung nach einer an den zirkadianen Rhythmus angepassten „Chronotherapie“ der Hypertonie interpretieren.

### ■ Sekundäre Hypertonie

Jede therapieresistente Hypertonie (= nicht erreichter Blutdruckzielwert mit ausreichend dosierter medikamentöser Dreifachkombination inklusive einem Diuretikum bei gesicherter Therapieadhärenz des Patienten) sollte Anlass sein, nach sekundären Hypertonieursachen zu fahnden. Das ambulante Blutdruckmonitoring gibt insbesondere bei aufgehobener Tag-Nacht-Rhythmik (Non-Dipping) zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen einer solchen, gegebenenfalls behandelbaren Hochdruckursache.

Auch zum Ausschluss einer sekundären Hypertonie bzw. zum Nachweis einer therapieresistenten Hypertonie wird vor der Indikationsstellung zur renalen Sympathikusdenervierung eine ambulante 24-h-Blutdruckmessung zwingend durchzuführen sein. Das jüngste Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Hypertensiologie zur renalen Denervierung gibt Ordinationsmesswerte > 160 mmHg systolisch als mindestens zu überschreitenden Grenzwert zur Indikationsstellung für die Intervention an. Entsprechend den weiter oben zitierten Umrechnungen entspricht dieser Wert einem mittleren 24-h-RR > 148/93, einem Tages-RR > 152/96 und einem Nacht-RR > 139/84 mmHg.

### ■ Blutdruckreport

Essenzielle Bestandteile des Berichts einer 24-Stunden-Blutdruckmessung sind:

- Graphische Darstellung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie der Herzfrequenz mit einer graphischen Unterlegung des Normalbereiches.
- Zusammenfassende Statistik über den 24-h-Zeitraum (systolisch, diastolisch, Herzfrequenz).
- Verwendete Medikation während der Messung.
- Beschreibung des Tagesablaufs (Ruhe- und Aktivitätsphasen).

- Interpretation der Messdaten mit Beurteilung von normalen oder abnormalen Verläufen und Stellungnahme bezüglich einer ausreichenden Messqualität (Anzahl der erfolgreichen Messungen > 80 %).

## ■ Zusammenfassung und Ausblick

Die Datenlage betreffend den ambulant über 24 Stunden gemessenen Blutdruck sind mittlerweile umfassend in ihrer Stringenz und Konvergenz, sodass eine State-of-the-Art-Abklärung und -Therapie des Hypertонikers ohne dieses Werkzeug nicht mehr denkbar ist. Sowohl diagnostische als auch prognostische und therapeutische Konsequenzen sind unmittelbar für jeden einzelnen Hypertoniepatienten gegeben. Sowohl

Reproduzierbarkeit als auch Evidenzlage sind überzeugend. In der Respektierung der vorhandenen Datenlage ist es nur konsequent, dass die rezent publizierten Richtlinien des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) bei Patienten mit Blutdruckwerten von 140–180/90–110 mmHg die Absicherung der Diagnose Hypertonie mittels ambulantem Blutdruckmonitoring verpflichtend vorsehen, bevor weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Auch für Österreich ist zu fordern, die Richtlinien zur Abklärung der arteriellen Hypertonie in vergleichbarer Weise zu adaptieren und eine verpflichtende Durchführung einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung zur Diagno-

sesicherung einzufordern. Als für die Diagnose Hypertonie zu erfüllende Diagnosekriterien bieten sich der mittlere Tages-Blutdruck (> 135/85 mmHg) und der mittlere 24-h-Blutdruck (> 130/80 mmHg) an.

## Literatur:

1. Zweiker R, Slany J. Zeitgemäße Hochdruckdiagnose I: Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring. J Hyperton 2012; 16 (3): 18–24.

## Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Robert Zweiker  
Abteilung für Kardiologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Medizinische Universität Graz  
A-8036 Graz  
Auenbruggerplatz 15  
E-Mail: robert.zweiker@medunigraz.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

**Losartan MSD 12,5 mg, 50 mg, 100 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Losartan MSD 12,5 mg Tablette enthält 12,5 mg Losartan-Kalium. Jede Losartan MSD 50 mg Tablette enthält 50 mg Losartan-Kalium. Jede Losartan MSD 100 mg Tablette enthält 100 mg Losartan-Kalium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Jede Losartan MSD 12,5 mg Tablette enthält 25,25 mg Lactose-Monohydrat. Jede Losartan MSD 50 mg Tablette enthält 25,5 mg Lactose-Monohydrat. Jede Losartan MSD 100 mg Tablette enthält 51,0 mg Lactose-Monohydrat. Mikrokristalline Cellulose (E460); Lactose-Monohydrat; vorverkleisterte Maisstärke; Magnesiumstearat (E572); Hydroxypropylcellulose (E463); Hypromellose (E464). Losartan MSD 12,5 mg, 50 mg und 100 mg Tabletten enthalten Kalium in den folgenden Mengen: 1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) bzw. 8,48 mg (0,216 mEq). Losartan MSD 12,5 mg Tabletten enthalten auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171), Indigokarmin-Aluminiumsalz (E 132). Losartan MSD 50 mg Tabletten enthalten auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171). Losartan MSD 100 mg Tabletten enthalten auch Carnaubawachs (E903), Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. Behandlung einer Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie  $\geq 0,5$  g/Tag als Teil einer antihypertensiven Behandlung. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotension-Converting-Enzyme“ (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, insbesondere Husten, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 40$  % aufweisen sowie unter einer etablierten Herzinsuffizienztherapie klinisch stabil sein. Reduktion des Schlaganfallrisikos bei erwachsenen hypertonen Patienten mit EKG-dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft. Schwere Einschränkung der Leberfunktion. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Am Euro Platz 2, 1120 Wien, E-Mail: msd-medizin@merck.com **Stand der Information:** Oktober 2011. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein, ATC-Code: C09CA01. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

# Pathophysiologie der Hypertonie: Gibt es klinisch relevante Neuigkeiten?

C. Koppelstätter

Die Entstehung der arteriellen Hypertonie wird trotz intensiver Forschung bis heute nur in Teilen verstanden. Als zentraler Dreh- und Angelpunkt wird vielfach die Niere angesehen, die in einem Zusammenspiel mit verschiedensten Teilen des zentralen Nervensystems, dem Herz, den Nebennieren und den Blutgefäßen den individuellen Blutdruck bestimmt. Ursächlich für die tatsächliche Entwicklung einer arteriellen Hypertonie können dabei ein Volumenüberschuss im Körperkreislauf, eine eingeschränkt adäquate Funktionalität der Blutgefäße (insbesondere der Widerstandsgefäße) sowie eine überschießende Aktivierung des sympathischen Nervensystems sein. Diese Blutdruckregulationsmechanismen sind im gesunden Zustand dafür verantwortlich, den vom Herz produzierten Auswurf adäquat an die Organe zu liefern und dies entweder kurz-, mittel- oder langfristig anzupassen.

Auf dem Gebiet der Sympathikusregulation des arteriellen Blutdrucks sind in den vergangenen Jahren vor allem von therapeutischer Seite vielversprechende Möglichkeiten entwickelt worden. Sowohl über Alpha- als auch Betarezeptoren im Herz, in den Blutgefäßen sowie der Niere kann der Sympathikus auf diverse Blutdruckregulationsmechanismen einwirken [1]. Bereits in den 1930er-Jahren wurde das Wissen über die zentrale Rolle der sympathischen Nervenfasern im Bereich der Nierengefäße dahingehend genutzt, dass bei Patienten mit maligner Hypertonie dieses Geflecht aortennahe operativ durchtrennt wurde. So effektiv diese Methode auch war, so ausgeprägt waren jedoch auch die Nebenwirkungen, vor allem die kaum beherrschbare Hypotonie bei einigen Patienten. Nachdem es in weiterer Folge zu einer raschen Entwicklung der medikamentösen antihypertensiven Therapien kam, wurde diese Methode relativ bald wieder verlassen.

Mittlerweile ist seit 3 Jahren eine deutlich weniger invasive Methode zur Behandlung der arteriellen Hypertonie ver-

fügar, die ebendiese sympathikusgesteuerten Regulationsmechanismen, die über afferente und efferente Fasern in der Wand der Nierenarterien geleitet werden, mittels transluminaler Ablation durch eine elektrisch induzierte Thermonekrose unterbinden kann (Abb. 1). Da aufgrund der Methodik nur eine 50–70%ige Zerstörung dieser Fasern zu erwarten ist, kommt es zu keinen ausgeprägten Nebenwirkungen, die von der operativen Methode bekannt waren. Die ersten Daten zweier Studien bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie berichten über sehr vielversprechende Erfolge [2, 3]. Trotz noch eher geringer Datenlage dürfte die Reduktion der Sympathikusaktivität auch für andere Krankheiten, in denen eine Überaktivität eine Rolle spielt (Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung), von Nutzen sein.

Die volumengesteuerte Hypertonie ist neben einer Niereninsuffizienz auch durch exzessive Kochsalzzufuhr beeinflusst. Bereits die Intersalt-Studie konnte zeigen, dass der heutzutage übliche Kochsalzkonsum pathophysiologisch relevant ist. Interessanterweise dürfte jedoch hier auch eine gewisse Prädisposi-

tion gegeben sein, die vor allem eine Besserung einer manifesten Hypertonie bei entsprechender Kochsalzreduktion in der Nahrung bringen kann. Zusätzlich ist bekannt, dass eine zu intensive Natriumzufuhr auch zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes über kalziumgesteuerte Mechanismen führen kann [4]. Außerdem dürfte über eine Kinase (WNK4) in der Niere nach Aktivierung durch  $\beta$ 2-adrenerge Rezeptoren eine Natriumrückresorption begünstigt werden [5]. Der von manchen geforderte Maximalwert der Kochsalzzufuhr ist heutzutage kaum durchführbar und scheint nach neueren Studien auch nicht mehr unbedingt erforderlich.

Die zirkadiane Rhythmik gewinnt zunehmend Beachtung in der Hypertensiologie. Nachdem schon seit Längerem bekannt ist, dass eine fehlende Nachtabsenkung des Blutdrucks eine schlechtere Langzeitprognose mit sich bringt, wird insbesondere die abendliche Einnahme eines der Medikamente diskutiert. Zumindest im Mäusemodell scheint Cryptogrom (Cry) 1 und 2 molekulare Komponenten einer endogenen Uhr darzustellen. Im Speziellen zeigen Mäuse, die Cry-1- und -2-defizient

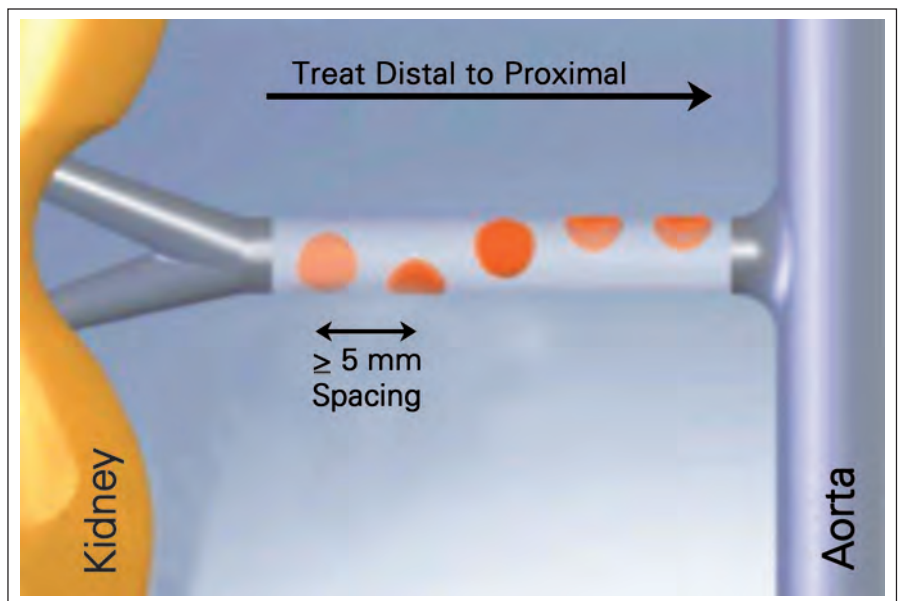


**Abbildung 1:** Ablationspunkte in rechter Nierenarterie; spiralförmig durchgeführt; Ablationskatheter nicht abgebildet. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Medtronic.

sind, keinen vorhandenen Tag-Nacht-Rhythmus mehr und sind außerdem im Vergleich zu Artgenossen hyperten. Von Interesse scheint auch die fehlende Regulation der  $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase zu sein, welche für die geregelte Synthese von Aldosteron verantwortlich ist.

Viel hat man sich von der Entschlüsselung genetischer Zusammenhänge erhofft. Große Kohorten wurden auf die Assoziation einzelner Gene mit arterieller Hypertonie untersucht. Es fanden sich zwar vor allem Gene, die mit der Veränderung von Blutgefäßsystemen in Zusammenhang gebracht wurden, jedoch konnten erstaunlicherweise keine Veränderungen im Bereich spezieller Ionenkanäle gefunden werden, die im Rahmen diverser monogenetischer Kanalerkrankungen mit Hypertonie einhergehen. Außerdem konnten viele der

initial gefundenen Gene in anderen Kohorten nicht mehr signifikant zugeordnet werden.

Zusammenfassend ist in der klinischen Forschung auf dem Gebiet der arteriellen Hypertonie sicher die Intervention am sympathischen Nervensystem die aktuell vielversprechendste Entwicklung. Hinsichtlich der Rolle von Kochsalz in der Genese gibt es zwar einige neue Ansätze, jedoch ist eine effektive Kochsalzrestriktion schwierig durchzuführen, was Arzt und Patient nicht von entsprechenden Anstrengungen abhalten sollte. Studien zur spezifischen Therapie basierend auf Tag-Nacht-Blutdruckprofilen sind noch in Anfangsstadien. Hinsichtlich der genetischen Genese des Blutdrucks geben die aktuellen Studien wenig Hoffnung, auf diesem Gebiet eine umfassende Antwort zu erhalten.

## Literatur:

1. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympathorenal axis in chronic disease. Clin Res Cardiol 2011; 100: 1049–57.
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373: 1275–81.
3. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903–9.
4. Iwamoto T, Kita S. Hypertension,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger, and  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase. Kidney Int 2006; 69: 2148–54.
5. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, et al. Epigenetic modulation of the renal  $\beta$ -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. Nat Med 2011; 17: 573–80.

## Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Koppelstätter, PhD  
Nephrologie und Hypertensiologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin IV  
Medizinische Universität Innsbruck  
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35  
E-Mail:  
christian.koppelstaetter@uki.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 6:

**Blopress Plus 8 mg/12,5 mg-Tabletten, Blopress Plus 16 mg/12,5 mg-Tabletten, Blopress Plus 32 mg/12,5 mg-Tabletten, Blopress Plus 32 mg/25 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Blopress Plus 8 mg/12,5 mg-Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 76,9 mg Lactose-Monohydrat. Eine Blopress Plus 16 mg/12,5 mg-Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 68,8 mg Lactose-Monohydrat. Eine Tablette Blopress Plus 32 mg/12,5 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 150,2 mg Lactose-Monohydrat. Eine Tablette Blopress Plus 32 mg/25 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 137,7 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Macrogol, Eisenoxid gelb (E172, bei 32 mg/12,5 mg-Tablette), Eisenoxid rot (E172, bei 16 mg/12,5 mg- und 32 mg/25 mg-Tablette). **Anwendungsgebiete:** Blopress Plus ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamidabgeleitete Wirkstoffe. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidabgeleiteter Wirkstoff. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KO). Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie. Gicht. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code C09DA06. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1120 Wien. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** [0712] BLMA08123

# Hypertonie im Kindes- und Jugendalter

H. Pilz

Die zunehmende Bedeutung der Hypertonie im Kindes- und Jugendalter ist einerseits auf ihre steigende Prävalenz und andererseits auf die Erkenntnis zurückzuführen, dass sich bereits in diesem Alter hypertensive Endorganschäden entwickeln. Wie im Erwachsenenalter überwiegt auch, außer bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere aber bei Jugendlichen die primäre oder essenzielle Hypertonie. Im Folgenden soll auf Prävalenz, Definition, Diagnostik, Ursachen und Therapieansätze der Hypertonie im Kindes- und Jugendalter eingegangen werden.

## ■ Prävalenz

Untersuchungen der vergangenen Jahrzehnte sowohl in den USA als auch in Europa haben einen Anstieg der Blutdruckwerte bei Kindern und Jugendlichen gezeigt. So lagen in den NHANES-III-Daten, erhoben zwischen 1988 und 1994, die RR-Werte im Durchschnitt bei 104,6/58,4 mmHg, in einer 2004 von Muntner im JAMA veröffentlichten Untersuchung betrugen diese im Zeitraum 1999–2000 bereits 106/61,7 mmHg, wobei in der untersuchten Population gleichzeitig die Prävalenz an Übergewicht angestiegen war [1]. Eine in Deutschland in den Jahren 2008 und 2009 im Rahmen der Schuleintrittsuntersuchung an 8460 bzw. 9402 Kindern vorgenommene Blutdruckmessung zeigte allein innerhalb dieser beiden Jahre einen signifikanten Anstieg des Mittelwertes des systolischen Blutdruckes von 97,9 auf 98,6 mmHg; Untersuchungen der Folgejahre werden zeigen, ob es sich um einen weiter anhaltenden Trend handelt. Insgesamt hatten im Rahmen dieser Untersuchung etwa 5 % der untersuchten Kinder einen hohen systolischen sowie 7 % einen hohen diastolischen Blutdruck. In diesem Zeitraum war allerdings auch ein signifikanter Anstieg des BMI zu verzeichnen. Insgesamt kann man in westlichen Industrieländern von einer Hypertonieprävalenz bei Kindern von 5 % ausgehen, davon sind etwa 25 % diagnostiziert.

## ■ Definition der Hypertonie im Kindes- und Jugendalter

Im „Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension 2009“ wurden erstmals europäische Richtlinien zur Definition, Diagnose und Therapie der Hypertonie im Kindes- und Jugendalter publiziert [2]. Aufgrund der bislang sehr begrenzten europäischen Datenlage und des Wissens, dass die der „Task Force for Blood Pressure in Children“ zugrunde liegenden amerikanischen Referenzdaten nicht 1:1 auf eine europäische Population übertragbar sind, wurde bis dahin auf die Publikation von ESC-ESH-Guidelines verzichtet.

Da bei Kindern der Blutdruck von Geschlecht, Alter und Körpergröße abhängig ist, lassen sich im Gegensatz zu Erwachsenen bei diesen keine einheitlichen Grenz- bzw. Normwerte festlegen. Derzeit wird eine Hypertonie bei Kindern in Übereinstimmung mit den Kriterien des „Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents“ dann diagnostiziert, wenn der systolische und/oder diastolische Blutdruck dauernd über der geschlechts-, alters- und größenentsprechenden 95. Perzentile liegt. Durchschnittliche Blutdruckwerte über der 90. und unter der 95. Perzentile werden dem hoch-normalen Bereich zugeordnet, ebenso wie bei Jugendlichen Werte > 120/80 mmHg, selbst wenn sie unterhalb der entsprechenden 90. Perzentile liegen. Zur Hypertoniediagnostik müssen bei Kindern auskultatorisch erhobene Messwerte von mindestens 3 verschiedenen Gelegenheiten vorliegen.

## ■ Ursachen

Eine primäre Hypertonie entwickelt sich meist auf der Basis polygenetischer Varianten, wobei tausende Genloci an der

Blutdruckregulation beteiligt sein dürften. Einzeln üben diese jeweils nur einen minimalen Einfluss auf die Blutdruckhöhe aus, bei simultanem Auftreten mehrerer Varianten kann jedoch ein signifikanter Blutdruckanstieg resultieren. In Summe ist das Auftreten einer Hypertonie in bis zu 50 % auf eine genetische Prädisposition zurückzuführen, die durch externe Faktoren, wie hohe Salzzufuhr, Stress oder mangelnde körperliche Betätigung, im Sinne der Epigenetik klinisch manifest wird. Kinder, deren Eltern hypertensiv sind, zeigen in 44 % ebenfalls eine Hypertonie; hat nur ein Elternteil hohe Blutdruckwerte, sind 12,8 % der Kinder betroffen. Monogenetische Formen der Hypertonie sind äußerst selten, treten auf einzelne Familien konzentriert auf und verursachen bei jedem Genträger – meist sind es den Salzhaushalt betreffende Genmutationen – eine Krankheitsmanifestation.

Übergewicht und Adipositas, üblicherweise definiert über BMI und Taillenumfang, stellen gerade bei Kindern einen hohen Anteil des der Hypertonieentwicklung zuordenbaren Risikos dar [3]. Die Wahrscheinlichkeit, eine Hypertonie zu entwickeln, ist bei einem alters- und geschlechtsadjustierten BMI über der 95. Perzentile 3× so hoch wie darunter. Generell sind Übergewicht und Adipositas im Kindesalter auch mit dem gehäufteten Auftreten anderer Faktoren des Metabolischen Syndroms assoziiert, was die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter zusätzlich beeinflusst. Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas stieg laut vorläufigen Ergebnissen einer die vergangenen 10 Jahre umfassenden Untersuchung des Robert-Koch-Instituts von rund 10 % auf etwa 15 %, der Anteil an Adipösen betrug 3,2 % vs. 6,3 %, wodurch auch das Problem der kindlichen Hypertonie drastisch ansteigt. Für Österreich liegen Daten aus dem Jahr 2006 vor, nach denen 20,2 % der Buben und 17,7 % der Mädchen im Alter von 6–14 Jahren übergewichtig oder adipös waren.

**Tabelle 1:** Empfohlene Größe des Luftbals

| Größe (cm) | Patient                        | Max. Armumfang (cm) |
|------------|--------------------------------|---------------------|
| 4 × 13     | Kleine Kinder                  | 17                  |
| 10 × 18    | Mittlere Kinder                | 26                  |
| 12 × 26    | Durchschnittlicher Erwachsener | 33                  |

Sekundäre Hypertonieformen, wie die renoparenchymatöse oder renovaskuläre Hypertonie oder die Aortenkoarktation, sind überwiegend bei sehr kleinen Kindern zu finden und nehmen mit zunehmendem Lebensalter in ihrer Prävalenz rasch ab.

## ■ Diagnostik

In zahlreichen Publikationen wurde gerade bei Kindern ein ausgeprägter situativer Einfluss auf den Blutdruck nachgewiesen, sodass einerseits die Empfehlungen des „Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents“ hinsichtlich der Umgebungsbedingungen während der Messung beachtet, andererseits durch Mehrfachmessungen die bei Kindern häufige Weißkittelhypertonie ausgeschlossen werden sollte. Von 5207 durchschnittlich 12,3 Jahre alten, in der Schweiz untersuchten Kindern waren bei der ersten Messung 11,4 %, bei der zweiten Messung 3,8 % und bei der dritten jeweils im Abstand weniger Wochen vorgenommenen Messung nur noch 2,2 % hypertensiv [4].

Regelmäßige Blutdruckmessungen bei Kindern < 3 Jahre sollten u. a. bei Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht, rezidivierenden Harnwegsinfekten und kongenitalen Herzerkrankungen durchgeführt werden, bei > 3-Jährigen bei jeder eingehenden ärztlichen Untersuchung, bei Übergewicht, positiver Familienanamnese und Hypertoniesymptomen, wie z. B. Kopfschmerzen oder Nasenbluten. Zur exakten Blutdruckbestimmung ist gerade bei Kindern die Verwendung der dem Oberarmumfang entsprechenden Manschettengröße (Tab. 1) Grundvoraussetzung. Da die für Kinder geltenden Blutdruckreferenzwerte überwiegend mittels auskultatorischer Messung erhoben wurden,

muss eine durch oszillometrische Messungen diagnostizierte Hypertonie auskultatorisch verifiziert werden [5]. Inzwischen wird auch der Einsatz des ABDM bei Kindern sowohl zu diagnostischen Fragen, wie nächtlichem Dipping, Weißkittel- und maskierter Hypertonie, als auch zur Therapiekontrolle forciert. Bei erstmals diagnostizierter kindlicher oder juveniler Hypertonie sollte das weitere Procedere dem diagnostischen Algorithmus der europäischen Richtlinien folgen, der auch eine Abklärung hinsichtlich Ätiologie und Endorganschäden vorsieht.

## ■ Therapie

Ziel jeder Form einer antihypertensiven Therapie bei Kindern/Jugendlichen ist es, Blutdruckwerte unter der geschlechts-, alters- und größenspezifischen 95. Perzentile zu erreichen, wobei Werte unter der 90. Perzentile möglicherweise erstrebenswerter sind. Bei Vorliegen chronisch-renalener Erkrankungen lassen die vorläufigen Ergebnisse der ESCAPE-Studie einen zusätzlichen Benefit beim Erreichen niedrigerer Blutdruckwerte erwarten. Insbesondere bei Kindern sollten prinzipiell Lebensstilmaßnahmen initiiert werden und auch jede medikamentöse Therapie begleiten. Als wichtigste Maßnahme sollte die körperliche Aktivität gefördert werden, gegebenenfalls ist auch eine Kalorienreduktion anzustreben. Bei hypertensiven Kindern sind ebenso wie bei Erwachsenen kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erheben sowie Endorganschäden abzuklären, da diese die Indikation zur medikamentösen Therapie wesentlich mit beeinflussen.

Prinzipiell wird zur Einleitung einer antihypertensiven Therapie bei Kindern und Jugendlichen eine niedrig dosierte Monotherapie zur Vermeidung eines überschießenden Blutdruckabfalls emp-

fohlen, bei unzureichender Wirkung steht eine Dosissteigerung beziehungsweise ein Wechsel zu einer anderen Substanzklasse zur Wahl. Eine frühe Kombinationstherapie, wie sie bei zugrunde liegenden renalen Ursachen einer kindlichen Hypertonie oft nötig ist, zeigt aufgrund der niedrigeren Dosen der Einzelkomponenten meist weniger Nebenwirkungen bei stärkerer Blutdruckreduktion.

Entsprechend dem Anspruch von Kindern auf eine Behandlung mit für sie zugelassenen und getesteten Medikamenten ist aufgrund rezenter gesetzlicher Bestimmungen die Zulassung weiterer Antihypertensiva für den Einsatz bei Kindern zu erwarten, wobei zunehmend zumindest Dosisfindungsstudien für die Verwendung bei Kindern vorliegen. Derzeit stehen, wie für den Einsatz bei Erwachsenen, auch für Kinder ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker, Kalziumantagonisten, Betablocker und Diuretika zur antihypertensiven Therapie zur Verfügung. Für jede der angeführten Substanzen sind Studien für den Einsatz bei Kindern/Jugendlichen sehr eingeschränkt verfügbar.

Prinzipiell sollte hinsichtlich Hypertonie gerade bei Kindern vermehrt Wert auf präventive Maßnahmen gelegt und diesbezüglich entsprechende Aufklärungsarbeit geleistet werden.

## Literatur:

1. Muntner P, He J, Cutler JA, et al. Trends in blood pressure among children and adolescents. JAMA 2004; 291: 2107–13.
2. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al.; European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009; 27: 1719–42.
3. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, et al. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 139–49.
4. Chioleri A, Cachat F, Burnier M, et al. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. J Hypertens 2007; 25: 2209–17.
5. Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 50–3.

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Heidemarie Pilz  
A-1090 Wien  
Universitätsstraße 6/5  
E-Mail: heidemarie.pilz@wienkav.at

# Blutdruckzielwerte bei Hochrisikopatienten

M. Pichler

Epidemiologische Daten und eine Metaanalyse bei > 1 Million Menschen haben gezeigt, dass bereits beginnend ab Werten von 115/75 mmHg höhere Blutdruckwerte mit einem zunehmenden Risiko für Insult, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz einhergehen [1]. Umgekehrt führt die Senkung des Blutdrucks bei Hypertonikern zu einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg bzw. des diastolischen RR um 10 mmHg bringt eine ca. 50%ige Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, den Blutdruck bei Hypertonikern auf den niedrigsten tolerierten Wert zu senken.

So wurde in den Guidelines und Richtlinien (JNC 7, ADA, ESH-ESC 2007, WHO, AHA) gefordert, bei Hypertonikern mit Risikokonstellation wie Diabetes mellitus, atherosklerotischer Gefäßerkrankung, Nephropathie und Insult einen tieferen Zielblutdruck als den herkömmlichen (140/90 mmHg), nämlich < 130/80 bzw. 120/80 mmHg anzustreben.

Ein Blick auf die Studien (Tab. 1) zeigt, dass diese ehrgeizigen Blutdruckziele

(< 130/80 mmHg) zumeist nicht erreicht wurden und dass bei Erreichen dieser Werte kontroverse Daten resultierten. Bereits vor 3 Jahrzehnten haben zunächst Stewart (1979) und dann Cruickshank (1987) warnend auf die Gefahr einer zu aggressiven diastolischen Blutdrucksenkung bei Patienten mit KHK aufmerksam gemacht. Messerli hat die so genannte „J-Kurve“ anhand einer *Post-hoc*-Analyse der „INternational VErapamil-trandolapril Study“ (INVEST) bei KHK-Patienten thematisiert und fand eine J-Kurve mit erhöhtem Risiko für Gesamtmortalität und Myokardinfarkt, nicht aber für Insult v. a. beim diastolischen Blutdruck (Nadir 119/84 mmHg) [2].

In einer späteren Analyse der INVEST bei Patienten mit KHK und Diabetes mellitus zeigten diejenigen mit einer „Tight“-Kontrolle des Blutdrucks keinen Vorteil gegenüber Patienten unter normaler Blutdruckbehandlung [3]. In der „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“- (ACCORD-) Studie bewirkte eine intensivere antihypertensive Therapie (erzielter systolischer RR im Mittel von 119 mmHg) gegenüber einer Standardtherapie (systolischer RR im Mittel 133 mmHg) keinen Unterschied bei Diabetikern im primären

Endpunkt (Myokardinfarkt, Insult, Mortalität), allerdings war eine Risikoreduktion bezüglich des Schlaganfalls gegeben und die Rate schwerer Nebenwirkungen deutlich höher [4].

Auch in der „Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint“- (ONTARGET-) Studie zeigte sich bei Hochrisikopatienten bei einem systolischen Blutdruck < 130 mmHg eine Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse, während die Schlaganfallhäufigkeit bis auf systolische Werte von 115 mmHg eine abnehmende Tendenz aufwies.

Im „Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients“ (JATOS) zeigte sich bei > 65-jährigen Hypertonikern kein Unterschied im primären Endpunkt (kombinierte kardiovaskuläre/zebrale Ereignisse, kardiale Ereignisse, Niereninsuffizienz) bei Vergleich der Zielblutdruckbereiche systolisch 140–160 mmHg versus < 140 mmHg (RR-Unterschied 9,7/3,3 mmHg) [5].

Kontrovers ist auch die Lage bei den zumeist zahlenmäßig kleinen Studien zur Nierenprotektion durch intensivere

**Tabelle 1:** Auswahl von Studien mit Vergleich von normalen und tieferen Zielblutdruckwerten

| Studie             | n      | Bemerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INVEST             | 22.576 | KHK-Patienten mit J-Kurve und Zunahme von Myokardinfarkt/Mortalität bei RR < 119/84 mmHg außer Insult                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| INVEST (Diabetes)  | 6400   | KHK und Diabetes und Follow-up (3,5 a): Kein Unterschied in Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Insult zwischen stärkerer (< 130 mmHg systolisch) und Standard-RR-Gruppe (130–140 mmHg systolisch)                                                                                                                                                                                               |
| ONTARGET           | 25.620 | Patienten mit systolischem RR < 130 mmHg zeigen J-Kurve bei kardiovaskulären Ereignissen außer Insult                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ACCORD             | 4733   | Diabetiker mit systolischem RR < 120 mmHg zeigten eine vergleichbare kardiovaskuläre Ereignisrate zur Gruppe mit systolischem RR > 130 mmHg, aber häufiger schwere Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                  |
| PROFESS (post hoc) | 20.332 | Nach Insult kein Unterschied in der Re-Insultrate in den 2 Gruppen, kombinierte Endpunkte bei systolischem RR zwischen 130 und 140 mmHg günstiger als bei > 140 mmHg bzw. < 130 mmHg                                                                                                                                                                                                                               |
| JATOS              | 4418   | Bei älteren Hochdruckpatienten zwischen 65 und 85 a kein Unterschied im Outcome in den beiden Therapiegruppen, nämlich 140–160 mmHg systolisch vs. < 140 mmHg systolisch                                                                                                                                                                                                                                           |
| MDRD               | 840    | Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 13–55 ml/Min./1,73 m <sup>2</sup> ). Mittleres arterielles Blutdruckziel < 92 mmHg versus < 107 mmHg. Nach 2,2 Jahren kein Unterschied in der Progression der Niereninsuffizienz. Im 6-Jahres-Follow-up deutlich weniger Nierenendpunkte in der niedrigeren Blutdruckgruppe, jedoch deutlich höhere (10 % vs. 6 %) Mortalität in der niedrigeren Blutdruckgruppe |
| AASK               | 1098   | Afroamerikaner mit hypertensiver Nephropathie; kein Unterschied im kardiovaskulären Outcome zwischen den beiden Gruppen (130/78 mmHg vs. 141/89 mmHg), jedoch bei Vorliegen einer Proteinurie (Proteinurie/Kreatinin-Ratio > 0,22) Vorteil für intensivere Blutdrucksenkung                                                                                                                                        |
| HOT                | 18.780 | Hochdruckpatienten mit diastolischem RR 100–115 mmHg. In den 3 Gruppen 140/81 mmHg vs. 141/83 mmHg vs. 144/85 mmHg kein Unterschied im primären Endpunkt Myokardinfarkt, Insult und kardiovaskulärer Tod. Bei 1501 Patienten mit Diabetes mellitus war die Ereignisrate für den primären Endpunkt bei diastolischem RR ≤ 80 mmHg um 50 % geringer als bei ≤ 90 mmHg.                                               |

Blutdrucksenkung (ABCD, REIN-2, AASK, MDRK), die insgesamt keinen Effekt auf die Nierenfunktion zeigen. Allerdings zeigt die *Post-hoc*-Analyse der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) (und auch das Follow-up der „African American Study of Kidney Disease and Hypertension“ [AASK]) bei Patienten mit Nephropathie und Proteinurie (> 1 g/Tag) einen günstigen Effekt auf das Outcome durch intensivere Blutdrucksenkung [6, 7].

Zusammenfassend sollten die Empfehlungen für den Zielblutdruck bei der Therapie von Hypertonikern nach wie vor generell bei < 140/90 mmHg bzw. beim Betagten (> 80 Jahre) bei < 150 mmHg systolisch liegen. Ob eine

Blutdrucksenkung bei spezifischen Populationen (Diabetes mellitus Typ 2, Nephropathie, koronare Herzerkrankung, Insult) sinnvoll ist, bleibt kontrovers. Immer mehr Daten zeigen auf, dass dies keinen Nutzen bringt. Einzige Ausnahme (aber auch dafür liegen keine prospektiven Daten vor) ist die Nephropathie mit Proteinurie.

#### Literatur:

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. 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.
2. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Int Med* 2006; 144: 884–93.
3. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among

hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–8.

4. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.

5. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115–27.

6. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342–51.

7. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al.; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918–29.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Max Pichler  
Ambulatorium Nord  
A-5020 Salzburg  
Carl-Zuckmayer-Straße 1  
E-Mail: [prof.pichler@gmail.com](mailto:prof.pichler@gmail.com)

Fachkurzinformationen zum Inserat auf der zweiten 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, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **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 Fumarat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit: – akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert. – kardiogenem Schock; – AV-Block II. oder III. Grades; – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); – sinuatrialem Block; – symptomatischer Bradykardie; – symptomatischer Hypotonie; – schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung; – schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndrom; – unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4.); – metabolischer Azidose; – Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor Cor 1,25 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Dimeticon, Talkum, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 2,5 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 3,75 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 5 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 7,5 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 10 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliziumdioxid, 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 Gesellschaft mbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **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 2012

**Concor plus® - Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn die alleinige Therapie mit  $\beta$ -Blockern oder Diuretika nicht ausreichend wirksam ist. **Gegenanzeigen:** – bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, oder andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates. – akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert. – kardiogener Schock; – AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher); – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); – sinuatrialer Block; – symptomatische Bradykardie; – ausgeprägte Hypotonie (systolisch weniger als 90 mmHg); – schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung; – schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom; – unbehandeltes Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“); – therapiereisisterter 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; – Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiver-Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, ATC Code: C07BB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Maisstärke, Kalziumhydrogenphosphat, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Macrogol, Dimeticon, Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **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:** April 2012

# Therapierefraktäre Hypertonie: Sekundäre Hypertonie

C. Koppelstätter

Der Patient mit terapierefraktärer Hypertonie stellt für den Arzt eine besondere Herausforderung sowohl in der Abklärung als auch in der effektiven Behandlung dar. Vor allem die invasiv durchgeführte Denervation der sympathischen Nervenstränge im Bereich der Nierenarterien, welche seit Kurzem verfügbar ist, führt zu einer regelrechten Renaissance der Abklärung einer Therapierefraktarität, die vor dem Einsatz dieser Methode essenziell ist.

Die Definition, die aus den Guidelines des Joint National Committee 7 hervorgeht, beschreibt die therapieresistente Hypertonie als Zustand, bei dem ein Patient den Zielblutdruck trotz einer adäquaten Kombination von 3 Antihypertensiva aus unterschiedlichen Klassen nicht erreicht („Der Zielblutdruck wird trotz einer ausreichend dosierten Dreifachkombinationstherapie, welche auch ein Diuretikum enthält, nicht erreicht“). Entscheidend ist hierbei auch, darauf zu achten, dass die einzelnen Wirkstoffe, soweit verträglich, in der maximal zulässigen Dosierung verabreicht werden und zumindest ein Diuretikum enthalten ist. Zu erwähnen sei auch, dass die Frage des Zielblutdrucks aktuell intensiv diskutiert wird und wohl sowohl von der Grunderkrankung als auch dem Patientenalter abhängig zu sein scheint. So dürften zum Beispiel nephrologische Patienten von einem niedrigeren Zielblutdruck profitieren. Bei fortgeschrittenem Lebensalter ist

zur Erhaltung einer ausreichenden Organperfusion ein höherer Blutdruck möglicherweise von Vorteil.

Häufig zeigt sich das anfänglich angegebene oder vermutete Therapieversagen einer antihypertensiven Mehrfachtherapie in einfachen Ursachen begründet.

Initial sollte die terapierefraktäre von der unkontrollierten Hypertonie abgegrenzt werden. Letztere schließt zusätzlich zur terapierefraktären Hypertonie auch jene Patienten ein, die sich nicht an ein vorgeschriebenes Antihypertensiva-Regime halten oder nur eine ungenügende Therapievorschrift vom Arzt erhalten haben. Vor allem eine mögliche mangelnde Adhärenz zur vorgegebenen Medikation ist jedoch oft nur im Rahmen eines stationären Aufenthaltes restlos beweis- oder ausschließbar.

Wie häufig man als Arzt mit einer therapieresistenten Hypertonie konfrontiert wird, ist vor allem vom Arbeitsplatz abhängig. Im Primärversorgungsgebiet kann man in unseren Breiten von einer Inzidenz von 5–10 % aller Hypertoniker ausgehen, die vorstellig werden. In einem Sekundär- oder Tertiärzentrum sind bis zu 15 % und mehr anzunehmen. In einer bereits 1991 publizierten Arbeit von Yakovlevitch konnte bei > 50 % der Patienten, die mit dieser Diagnose vor-

gestellt wurden, schlussendlich eine adäquate Blutdruckeinstellung erreicht werden [1]. Neben suboptimaler Therapie und (ungesicherter) Medikamentenintoleranz waren sekundäre Hypertonie, mangelnde Compliance und die Weißkittelhypertonie hauptverantwortlich für ein Therapieversagen vor suffizienter Korrektur.

Gefäßpathologien, inadäquate Messgeräte und fehlerhafte Messmethoden können ebenfalls zu einer Fehleinschätzung der Hypertonie führen. Um unklare Messbefunde und eine Weißkittelhypertonie auszuschließen, bietet sich eine 24-Stunden-Blutdruckmessung an, die zusätzlich wertvolle Informationen über zirkadiane Rhythmen (Dipper/Non-Dipper) erbringt.

Bevor man sich der Abklärung einer sekundären Hypertonie zuwendet, sollte im ausführlichen Anamnesegespräch die Möglichkeit einer medikamentenassoziierten Hypertonie ausgeschlossen werden (Tab. 1). Neben missbräuchlich verwendeten Substanzen, wie Kokain oder Amphetaminen, sind sympathikomimetische Wirkstoffe auch in Nasensprays und Appetitzüglern vorhanden. Bei transplantierten Patienten können sowohl Calcineurin-Inhibitoren als auch Steroide eine Hypertonie auslösen oder aggravieren. Ein übermäßiger Lakritzgenuss wurde ebenfalls als Ursache beschrieben. Als häufigste Ursache sind nicht-steroidale Antirheumatika zu erwähnen, die bei hypertonen Patienten, die häufig auch kardiovaskuläre und renale Komplikationen aufweisen, zusätzlich kritisch zu beurteilen sind.

Hinsichtlich der sekundären Hypertonie kann man bei der Abklärung eine Unterscheidung in häufige bzw. weniger häufige Ursachen treffen (Tab. 2). Im besten Falle kann eine renovaskuläre Hypertonie in einer einfachen sonographischen Darstellung einer Nierenarterienstenose erfolgen. Bei schwierigen Schallbedingungen kann eine weitere Abklärung einer Nierenarterienste-

**Tabelle 1:** Potenziell hypertonieauslösende Medikamente

Sympathikomimetika (Nasenspray, Appetitzügler, Kokain)  
Stimulanzien (Amphetamine, Modafinil, Phenidate)  
Orale Kontrazeptiva  
Steroide  
Lakritze  
Cyclosporin A (> Tacrolimus)  
Erythropoietin  
NSAR (inklusive selektive COX2-Inhibitoren und Aspirin)

**Tabelle 2:** Sekundäre Formen der Hypertonie

#### Häufigere Formen

- Renoparenchymatöse Erkrankung
- Renovaskuläre Erkrankung
- Primärer Hyperaldosteronismus
- Schlafapnoe-Syndrom

#### Seltenere Formen

- Phäochromozytom
- Hyper-/Hypothyreose
- Cushing-Syndrom
- Hyperparathyroidismus
- Pica-Loop-Syndrom
- Aortenisthmusstenose

nose durch andere radiologische Verfahren (CT/MR) erfolgen. Eine renovaskuläre Hypertonie ist bei Einschränkungen der Nierenfunktion als wahrscheinlich anzunehmen. Ein primärer Hyperaldosteronismus kann mittels Renin-Aldosteron-Quotienten bestimmt werden. Hier sind jedoch unterschiedlichste Labormethoden in Verwendung, weshalb auf alle Fälle ein Spezialist in der Interpretation hinzugezogen werden sollte. Zur Abklärung eines Phäochromozytoms ist die Bestimmung der Metanephrine im Harn als Goldstandard anzugeben, ein Cushing-Syndrom wird mittels Dexamethason-Hemmtest nachgewiesen beziehungsweise ausgeschlossen. Prinzipiell ist bei Nachweis einer sekundären Hypertonie die Kontaktaufnahme mit einer Spezialambulanz als sinnvoll zu erachten.

Hinsichtlich der Therapie sollte jeder Patient (auch jener, der schon eine medikamentöse Therapie gegen arterielle Hypertonie erhält) auf die Möglichkeit der Blutdrucksenkung durch nicht-phar-

makologische Methoden aufmerksam gemacht werden. Insbesondere Einschränkung des Kochsalzgenusses, Gewichtskontrolle, ausreichende körperliche Bewegung und maßvoller Umgang mit Alkohol führen zu einer synergistischen Wirkung mit der medikamentösen Therapie.

Neben den üblichen Antihypertensiva hat die Aldosteronblockade zunehmend einen hohen Stellenwert in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie nach erfolgter Abklärung einer sekundären Hypertonie. Die doppelte RAAS-Blockade wird sowohl nach der ONTARGET- als auch nach der ALITUDE-Studie auch in diesem Setting nicht mehr empfohlen [2]. Selten verwendete Antihypertensiva wie beispielsweise der Vasodilatator Minoxidil werden von Patienten zum Teil aufgrund der Nebenwirkungen oft abgelehnt.

Zusammenfassend sollte jeder Patient, der mit therapieresistenter Hypertonie vorstellig wird, kritisch auf die Ursa-

chen evaluiert und die medikamentöse Therapie soweit möglich optimiert werden. Falls sich weiterhin eine Therapie-refraktärität zeigt, stehen die bereits etablierte renale Sympathikusdenervation mittels Katheterablation [3] als auch zukünftig die Barorezeptorstimulation zu Verfügung.

#### Literatur:

1. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. Arch Intern Med 1991; 151: 1786–92.
2. ONTARGET Investigators; 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.
3. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373: 1275–81.

#### Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Christian Koppelstätter, PhD  
Nephrologie und Hypertensiologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin IV  
Medizinische Universität Innsbruck  
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35  
E-Mail:  
christian.koppelstaetter@uki.at*

**Olmotec® 10 mg Filmtabletten. Olmetec® 20 mg Filmtabletten. Olmetec® 40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Olmetec® 10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil. Olmetec® 20 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil. Olmetec® 40 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil. Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Magnesiumstearat. Filmüberzug: Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Olmetec® Filmtabletten, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon, Gallenwegsobstruktion. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin II-Antagonisten. **ATC-Code:** C09CA08. **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:** Oktober 2009

**Olmotec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Olmetec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Olmetec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 110,7 mg Lactose-Monohydrat. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 98,2 mg Lactose-Monohydrat. Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, niedrig substituierte Hypromellose, Hypromellose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie. Die fixe Kombination von Olmetec Plus® ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil allein kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Abkömmlinge (da Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamiden abstammendes Arzneimittel ist), stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie, stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Erkrankungen mit Gallenwegsobstruktion, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA08. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, Effingergasse 21, A-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:** Juli 2012

**Olmotec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmetec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmetec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Hypromellose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie. Die fixen Kombinationen Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sind bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist), eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; mittelschwer und stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA08. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, Effingergasse 21, 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:** November 2011

**Sevikar® 20 mg/5 mg Filmtabletten, Sevika® 40 mg/5 mg Filmtabletten, Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Sevika® 20 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Stärke (Mais), verkieselte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose mit hochdisperser Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid, gelb (E 172) (nur Sevika® 40 mg/5 mg und 40 mg/10 mg Filmtabletten), Eisen(III)-oxid, rot (E 172) (nur Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Sevika® ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil oder Amlodipin als Monotherapie kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft; stark eingeschränkte Leberfunktion und Gallenwegsobstruktion. Sevika® ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schwerer Hypertonie, Schock (inklusive kardiogenem Schock), linksventrikulärer Abflussbehinderung (z.B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. **ATC-Code:** C09DB02. **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:** Februar 2011

**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. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Sevika®HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silizifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. Zusatztherapie: Sevika®HCT ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin, eingenommen in Form einer Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Substitutionstherapie: 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, Hyperkalziämie, 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, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten; andere Kombinationen. **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:** April 2012

# Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

## 1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR HYPERTONIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Hypertensiologie betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

## 2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary und englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

### Zeitschriften:

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

### Bücher:

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

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

## 3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

**Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden.** Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingebracht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als \*.jpg, \*.tif oder \*.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als \*.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als \*.jpg, \*.tif oder \*.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweisfeilen gekennzeichnet sein.

## 4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; eine Einreichung per E-Mail ist erwünscht. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

## 5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

## 6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite:

**Atorvalan 10 mg-Tabletten, Atorvalan 20 mg-Tabletten, Atorvalan 40 mg-Tabletten, Atorvalan 80 mg-Tabletten. Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 10 mg, 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium). **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Natriumcarboxymethylcellulose, Magnesiumstearat. *Tablettenüberzug:* Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Triethylcitrat, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** *Hypercholesterinämie:* Die Anwendung von Atorvalan ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvalan ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. *Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen:* Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Atorvalan ist kontraindiziert bei Patienten – mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes, – mit Myopathie, – in der Schwangerschaft, – während der Stillzeit, – bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden. **Wirkstoffgruppe:** *Pharmakotherapeutische Gruppe:* HMG-CoA-Reduktasehemmer. **ATC-Code:** C10AA05. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!**

update: 04.2012



# Atorvalan<sup>®</sup>

Atorvastatin - Calcium

**KRAFTVOLL IN DAS LIPIDZIEL TREFFEN**



Qualität



Ökonomie



Österreich

**GEROT**  **LANNACH**

Ihr österreichischer Partner  
im Bereich Innere Medizin