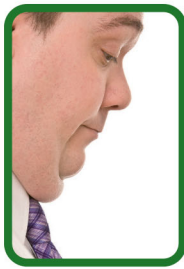


LANNAACH
 ihr österreichischer Partner
 schkurzinformati
 Seite 89

Das „gewisse Extra“



Metabolisches
Syndrom ^{2,3,4,7}



Altersbedingte
Hypertonie ^{1,2}



Perimenopausale
Disposition ⁵



Stressbedingte
Hypertonie ⁶

zur Kombination ¹ mit:

ACE-Hemmer

AT₂-Blocker

Ca-Kanalblocker

Diuretikum



Das sympathische Antihypertensivum

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

²⁾ Fachinformation

³⁾ De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchione C, Trimarco B. J Hypertens. 2000;18:1515-1522

⁴⁾ Konrady AO et al. Journal of Human Hypertension 2006;1-9

⁵⁾ Kawecka-Jaszcz K et al., Blood Pressure 2006;15:51-58

⁶⁾ Panfilov V et al., Br J Clin Pharmacol. 1995;40:563-569

⁷⁾ Widimsky et al. 2006, Cur.Med.Res. 22[7]2006,1287-1294

Bezeichnung: Iterium® 1 mg – Tabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 47 mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. Hilfsstoffe: Lactose, Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxy-methylstärke, Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, weißes Bienenwachs. Anwendungsgebiete: Iterium® 1 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie, vorzugsweise in Kombination mit anderen Antihypertonika. Gegenanzeigen: Iterium darf nicht angewendet werden (kontraindiziert): bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, bei schwerer Depression, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min), in Kombination mit Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5). Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Imidazolin-Rezeptoragonisten, ATC-Code: C02AC06. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilfer Straße 20/5, 1070 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.

Iterium/12'13/C1/Inserat/Nov'12

Editorial	53
J. Slany	
(Subklinischer) Hyperkortisolismus als mögliche endokrine Hypertonie Ursache	55
V. Stepan	
Metabolisches Syndrom und antihypertensive Therapie	59
F. Schmid, C. H. Saely, H. Drexel	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Nierenarterienstenose bei geplanter CABG: Therapeutische Strategien	65
U. Harler, M. Manninger-Wünscher, R. Zweiker	
Durch meine Brille	
Kongresssaison	69
J. Slany	
Aktueller Kurzkommunikar / Current Brief Comment	
Was ist eine gute Blutdruckeinstellung?	70
What Is Good Blood Pressure Control?	71
J. Slany	
Arzt und Recht	
Neuerungen zum Antikorruptionsstrafrecht	72
M. Ploier	
Hypertension News-Screen	74
European Society of Hypertension Scientific Newsletter	
Die Rolle der Harnsäure bei Hypertonie, kardiovaskulären Ereignissen und chronischen Nierenerkrankungen	79
J. A. E. Berbari	
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)	85
Pharma-News	86
Impressum	76



Titelbild: Systolischer Druckanstieg eines Versuchstiers nach subtotaler Drosselung der rechten (R1) und später der linken (L1) Nierenarterie. © 1934 Rockefeller University Press. Originally published in Journal of Experimental Medicine 59: 347–79. doi:10.1084/jem.59.3.347.



***dual & stoffwechselneutral
ins Blutdruckziel*** 

Cenipres[®]
1 Tablette täglich  gegen Hypertonie



Editorial

Geneigte Leserin, geneigter Leser!

Im vorliegenden Heft behandelt **Kollege Stepan** aus Graz das wenig beachtete Krankheitsbild des subklinischen Hyperkortisolismus. Während das Vollbild des Morbus Cushing selten, aber wegen seiner Augenscheinlichkeit leicht zu erkennen ist, sind subklinische Formen relativ häufig und schwer zu diagnostizieren. Sie erfahren, wann Sie an diese Entität denken sollten und welche diagnostischen Schritte zielführend sind.

Aus dem LKH Feldkirch in Vorarlberg kommt eine hervorragende Übersicht über das Metabolische Syndrom und dessen antihypertensive Therapie.

Der Fallbericht aus Graz zu Überlegungen und schließlich zur Entscheidung für eine Ballondehnung und Stentung einer Nierenarterienstenose ist ein Anstoß, die Diskussion über mögliche Indikationen dieser Intervention wieder aufleben zu lassen.

Der ESH-Newsletter gibt eine Übersicht über potenzielle Verknüpfungen einer Hyperurikämie mit Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen, Niereninsuffizienz und Metabolischem Syndrom. Es sei daran erinnert, dass die ESH-Newsletter als Ergänzungen zu den Leitlinien der ESH gedacht sind. Die deutsche Fassung, die wir Ihnen bieten, hat mitunter (z. B. diesmal) den Vorteil, von Fehlern des Originals bereinigt zu sein.

Ein kurzer Kommentar geht darauf ein, was als gute Blutdruckeinstellung argumentierbar ist.

Zum heurigen Thema der 80-jährigen Geschichte der Entdeckung des RAS: Ein weiterer Meilenstein nach den Goldblatt-Versuchen war die metikulöse Beschreibung der Veränderungen der juxtaglomerulären Zellen in Experimenten an verschiedenen Tieren mit induzierter Ischämie der Nieren durch Goormaghtigh und Mitarbeiter aus Gent [J Physiol 1937, Proc Soc Exp Biol Med 1939 und Arch Path 1938]. Sie beschrieben eine Hyperplasie dieser Zellen und eine Vermehrung ihrer Granula. Ihre korrekte Konklusion war, dass die juxtaglomerulären Zellen endokrin aktiv sind und eine vasopressorische Substanz sezernieren, die bei ischämischen Nieren eine Hypertonie hervorruft und unter physiologischen Bedingungen den Tonus der Nierenarterien reguliert.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr

J. Slany
joerg@slany.org



Prof. Dr. Jörg Slany

Editorial Board 2013:

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

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

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



Zeit zu wechseln in die Olmesartan- Familie

- ▶ Starke Blutdrucksenkung¹
- ▶ Gefäßprotektive Effekte²⁻⁸
- ▶ Vielfältige Therapiemöglichkeiten

OLM-I-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

Fachkurzinformation siehe Seite 90 und 91



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



Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



(Subklinischer) Hyperkortisolismus als mögliche endokrine Hypertonie Ursache

V. Stepan

Kurzfassung: Selten, aber doch kann eine arterielle Hypertonie durch eine endokrine Ursache bedingt sein. Das Cushing-Syndrom in seinem Vollbild stellt sicherlich eine sehr seltene Ursache dar, gibt jedoch aufgrund der klinischen Merkmale Hinweise zur Diagnose. Deutlich schwieriger ist die Diagnose eines klinisch nicht präsenten, sondern nur laborchemisch feststellbaren, so genannten subklinischen Hyperkortisolismus. Die Häufigkeit eines solchen wird in der Literatur mit ca. 5–30 % bei Patienten mit adrenalen Inzidentalomen (zufällig entdeckten Raumforderungen der Nebenniere) beschrieben, die wiederum in ca. 4 % der Bevölkerung vorkommen. Bezüglich der Diagnose eines subklinischen Hyperkortisolismus gibt es bis dato noch keine standardisierten Diagnosepfade, auch bezüglich des eventuellen Vorteils einer chirurgischen Therapie gibt es

noch keine einheitlichen Empfehlungen. Im Folgenden wird auf die Datenlage eingegangen und ein mögliches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen dargestellt.

Schlüsselwörter: Cushing-Syndrom, subklinischer Hyperkortisolismus, adrenales Inzidentalom, arterielle Hypertonie

Abstract: (Subclinical) Hypercortisolism as a Possible Cause of Endocrine Hypertension. Endocrine disorders are rare causes of arterial hypertension. Overt Cushing's syndrome is a very rare cause but its clinical signs and symptoms provide a certain diagnostic accuracy. In the case of subclinical hypercortisolism, a status of altered hypothalamic-pituitary-adrenal

axis secretion in the absence of classical signs of overt cortisol excess, diagnostic procedures are more challenging. Five to 30 % of patients with adrenal incidentalomas are thought to have subclinical hypercortisolism and the prevalence of adrenal incidentalomas is about 4 % in the general population. There are still no standardized pathways in the diagnosis of subclinical hypercortisolism and the benefit of surgical treatment remains in some parts uncertain as well. The following article will review the data and give a possible diagnostic and therapeutic approach for patients with subclinical hypercortisolism. **J Hypertonie 2013; 17 (2): 55–8.**

Key words: Cushing's syndrome, subclinical hypercortisolism, adrenal incidentaloma, arterial hypertension

■ Einleitung

Über 30 % der Bevölkerung weisen einen erhöhten Blutdruck auf. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine essenzielle Hypertonie ohne fassbare Ursache. Bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten liegt eine endokrine und somit auch meist kausal behandelbare Hypertonie Ursache vor. In diesem Artikel wird der Hyperkortisolismus als mögliche Hypertonie Ursache dargestellt und auf entsprechende Abklärungs-, Diagnose- und Therapiemöglichkeiten eingegangen.

Der Begriff des Hyperkortisolismus ist gleichzusetzen mit dem des Cushing-Syndroms, der eine Kortisolhypersekretion in der Nebenniere beschreibt. Diese beiden Begriffe werden unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache verwendet. Bei der primären Form liegt die Ursache des Hyperkortisolismus in der Nebenniere selbst, meist in Form einer autonomen Kortisolüberproduktion, während die sekundäre Form durch eine gesteigerte ACTH-Stimulation verursacht ist. Diese kann in den meisten Fällen durch eine gesteigerte ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse (Hypophysenadenom; = M. Cushing) oder auch durch eine ektope paraneoplastische ACTH-Produktion im Rahmen verschiedenster Neoplasien verursacht sein.

Das klinische Bild des Cushing-Syndroms kann in seiner Ausprägung sehr variieren und ist durch eine Akkumulation einer Reihe von unspezifischen Symptomen gekennzeichnet. Tabelle 1 zeigt die sehr häufigen, jedoch auch sehr unspezifischen

Symptome sowie die etwas spezifischeren, jedoch auch selteneren klinischen Merkmale. Die meisten der Cushing-typischen Symptome überlappen sich mit denen des Metabolischen Syndroms, sodass hier eine Differenzierung ohne entsprechende laborchemische Testung nicht möglich ist.

Der Begriff des subklinischen Hyperkortisolismus (SH) stellt den Zustand eines nachweisbaren biochemischen Kortisol-exzesses dar, ohne dass der Patient die klassischen bzw. spezifischen klinischen Zeichen eines Cushing-Syndroms aufweist. Der Terminus subklinischer Hyperkortisolismus sollte den auch verwendeten Begriffen des sub- oder präklinischen Cushing-Syndroms vorgezogen werden, da einerseits das klinische Bild sehr variabel ist und diesem auch andere Ursachen zugrunde liegen können, andererseits hat sich zusätzlich gezeigt, dass ein Übergang in ein tatsächlich klinisch ausgeprägtes Cushing-Syndrom nur sehr selten stattfindet [1, 2].

Tabelle 1: Symptome des Cushing-Syndroms

	Häufigkeit (%)
Unspezifische (häufige) Symptome	
Adipositas	90
Diabetes mellitus/gestörte Glukosetoleranz	70
Hypertonie	80
Hirsutismus, Akne	70
Osteoporose	45
Psychische Veränderungen	60
Spezifischere Symptome	
Dünne, verletzbare Haut	80
Faziale Plethora	60
Striae rubrae (Breite > 1 cm)	50
Stammfettsucht, Büffelnacken	85
Proximale Myopathie	65

Eingelangt am 25. Februar 2013; angenommen am 4. April 2013

Aus der Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Graz

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Vinzenz Stepan, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Elisabethinen, A-8020 Graz, Elisabethnergasse 14; E-Mail: vinzenz.stepan@elisabethinen.at

Tabelle 2: Kriterien für die Testung auf sekundäre Hypertonieursachen.

Therapieresistente Hypertonie	Nichtansprechen auf eine Dreierkombination
„Inappropriate Hypertension“	Ohne Familienanamnese, Beginn vor dem 30. oder nach dem 50. Lebensjahr Schnelle Progredienz Schwere Endorganschäden Rezidivierende Blutdruckkrisen/Lungen- ödeme
Klinische/anamnestische Hinweise	auf z. B. ein Cushing-Syndrom

In den vergangenen Jahren ist die Diagnose und Therapie des SH sehr intensiv untersucht und diskutiert worden, dies liegt wohl primär an der sehr hohen potenziellen Prävalenz dieser Entität, die sich im Rahmen der Abklärung von so genannten Inzidentalomen der Nebenniere ergeben hat. Adrenale Inzidentalome sind zufällig entdeckte Raumforderungen der Nebenniere > 1 cm, die im Rahmen von bildgebenden Untersuchungen detektiert werden, die nicht primär auf die Nebenniere abzielen. Literaturstellen weisen auf eine Häufigkeit des SH bei Patienten mit adrenalen Inzidentalomen von 5–30 % hin [3, 4]. Die Prävalenz dieser adrenalen Inzidentalome wiederum nimmt mit dem Alter zu und zeigt z. B. in Autopsiestudien bei Patienten < 30 Jahre eine Prävalenz von < 1 %, wohingegen diese bei Patienten > 70 Jahre auf 7 % ansteigt [5]. In einer Auswertung von 520 CT-Untersuchungen zeigt sich eine Prävalenz adrener Inzidentalome von 4,4 % [6].

Adrenale Inzidentalome können von der Nebennierenrinde oder vom Nebennierenmark ausgehen, hormonell aktiv oder in den meisten Fällen so genannte „hormonell inaktive Adenome“ sein. In einer Metaanalyse zeigt sich folgende Verteilung der zugrunde liegenden Ätiologie [4]:

Hormonell inaktive Adenome:	73,9 %
Kortisolproduzierende Adenome:	7 %
Aldosteronproduzierende Adenome:	1,2 %
Phäochromozytome:	4,7 %
Nebennierenkarzinome:	4,8 %
Metastasen:	2,3 %

■ SH und Hypertonie

Mittlerweile gibt es einige Studien, die belegen, dass auch schon ein SH ein kardiovaskuläres Risiko darstellt. Erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte, erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin und erhöhter postprandialer Blutzucker wurden mit dem Vorliegen eines SH in Verbindung gebracht [7, 8].

Beim Vollbild des Cushing-Syndroms stellt die arterielle Hypertonie eines der Leitsymptome dar. Auch das Vorliegen eines SH wird zunehmend mit dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie und auch anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren in Zusammenhang gebracht. Oki et al. konnten kürzlich in einer Arbeit zeigen, dass 84,6 % der Patienten mit adrenalen Inzidentalomen und SH eine arterielle Hypertonie haben im Vergleich zu 39,6 % der Patienten mit hormonell inaktiven adrenalen Inzidentalomen [9]. Umgekehrt gibt es mittlerweile auch einige Arbeiten, die speziell bei Patienten

mit therapieresistenter arterieller Hypertonie ein gehäuftes Zugrundeliegen eines SH zeigen. So untersuchten Martins et al. 423 Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie auf das Vorliegen eines SH und konnten eine Prävalenz des subklinischen Hyperkortisolismus von ca. 10 % in dieser Population feststellen [10].

■ Wer soll auf das Vorhandensein eines Hyperkortisolismus getestet werden?

In Tabelle 2 sind Kriterien für die Testung auf sekundäre Hypertonieursachen zusammengefasst. Laut Definition der European Society of Hypertension spricht man von einer (therapie-) resistenten oder refraktären Hypertonie, wenn ein therapeutischer Plan, der die Beachtung von Lebensstilveränderungen und Verordnung von mindestens 3 antihypertensiven Medikamenten in adäquater Dosis umfasst, nicht ausreicht, um den systolischen und diastolischen Blutdruck zufriedenstellend zu senken. Teilweise wird hier auch das Vorhandensein eines Diuretikums gefordert. Zu achten ist hier sicherlich auf eine entsprechende Dosierung der Medikamente.

Einen weiteren Grund, an eine sekundäre Hypertonieursache zu denken, stellt die so genannte „inappropriate hypertension“ dar: Sehr junge Patienten, plötzliches Auftreten, schnelle Progredienz der Hypertonie, schwere Endorganschäden und rezidivierende Blutdruckkrisen und/oder Lungenödem sind hierfür charakteristisch und sollten an eine entsprechende Testung denken lassen.

Sollten sich vermehrt klinische Zeichen für das Vorliegen eines Cushing-Syndroms zeigen, ist eine entsprechende Testung ebenso angezeigt.

■ Diagnose des (subklinischen) Hyperkortisolismus

Vor jeder Testung ist auf alle Fälle eine exogene Glukokortikoidzufuhr auszuschließen, besonders ist hier auch an Depotpräparate zu denken.

Die American Endocrine Society empfiehlt in den „Clinical Practice Guidelines“ von 2008 [11], dass folgende Testverfahren für ein initiales Screening bei Verdacht auf Cushing-Syndrom eingesetzt werden sollten:

- 1-mg-Dexamethason-Hemmtest
- Bestimmung des freien Kortisols im 24-h-Harn
- Bestimmung des mitternächtlichen Speichel-Kortisols

Ein positiver Test ist jeweils durch einen alternativen Test zu bestätigen.

Speziell in der Diagnose des SH haben sich der 1-mg-Dexamethason-Hemmtest und die mitternächtliche Speichel-Kortisolbestimmung etabliert. Die 24-h-Harn-Kortisolmessung scheint für die Feststellung eines SH zu ungenau bzw. gibt es hier keine etablierten Grenzwerte.

1-mg-Dexamethason-Hemmtest

Einer mitternächtlichen Einnahme von 1 mg Dexamethason folgt eine morgendliche Serum-Kortisolbestimmung. In den

vergangenen Jahren wurde der zu erreichende Kortisolwert für den Ausschluss eines Hyperkortisolismus sukzessive nach unten verschoben und liegt nunmehr bei 1,8 µg/dl (50 nmol/l) [11]. Dies führte zwar zu einer Zunahme der Sensitivität des Tests, geht aber gleichzeitig mit einer Abnahme der Spezifität und somit mit vermehrt falsch-positiven Testergebnissen einher. In der Diagnose des SH besteht bis dato auch in den endokrinologischen Gesellschaften noch keine Einigkeit, ob nun auch hier ein Wert von 1,8 µg/dl oder Werte von 2 bzw. 3 oder auch 5 µg/dl angewendet werden sollten. Wichtig ist hier eine entsprechende Interpretation der Testergebnisse. Ein negativer Dexamethason-Hemmtest (Serum-Kortisol < 1,8 µg/dl) schließt das Vorliegen eines Hyperkortisolismus so gut wie aus. Ein positiver Test (Serum-Kortisol > 1,8 µg/dl) bei Patienten mit adrenalem Inzidentalom (Vortestwahrscheinlichkeit ca. 10 %) zeigt eine Nachtestwahrscheinlichkeit von ca. 60 % [12]. Wird der Zielwert von Serum-Kortisol < 1,8 µg/dl nicht erreicht, muss auf alle Fälle ein Bestätigungstest, z. B. eine 2-malige mitternächtliche Speichel-Kortisolbestimmung, angeschlossen werden. Zu berücksichtigen ist, dass die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums zu vermehrt falsch-positiven Ergebnissen im Dexamethason-Hemmtest führt. Hier ist primär die Speichel-Kortisolbestimmung vorzuziehen.

Mitternächtliches Speichel-Kortisol

Zwischen freiem Kortisol im Blut und Speichel-Kortisol besteht ein Äquilibrium, eine Zunahme des Serum-Kortisols führt schon nach wenigen Minuten zu einer Zunahme des Speichel-Kortisols und die Konzentration des Speichel-Kortisols hängt nicht von der Menge des Speichelflusses ab. Vor- und nachts ist geboten bei Zuständen mit Aufhebung des Tag-Nacht-Rhythmus, z. B. bei Schichtarbeitern oder „Nachtaktiven“.

Der Wert für mitternächtliches Speichel-Kortisol sollte in 2 unabhängigen Speichelproben < 3,6 nmol/l (145 ng/dl) liegen, um eine funktionierende zirkadiane Rhythmik festzustellen.

Abbildung 1 zeigt einen möglichen Diagnosepfad zur Feststellung bzw. zum Ausschluss eines (subklinischen) Hyperkortisolismus. Nach Feststellung eines pathologischen Screeningtests sollte zur weiteren Abklärung und Differenzialdiagnose ein Endokrinologe beigezogen werden.

■ SH-bedingte Hypertonie und operative Therapie

Durch die hohe Prävalenz an adrenalen Inzidentalomen (4–7 % der Bevölkerung) und durch die Häufigkeit eines SH bei Patienten mit adrenalen Inzidentalomen von 5–30 % liegt die Anzahl an potenziellen Patienten mit einer Raumforderung in der Nebenniere und einem SH bei zumindest 0,2 % der Bevölkerung.

Speziell bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie und/oder Osteoporose stellt sich die Frage nach einer eventuellen operativen Intervention in Form einer heute standardmäßig endoskopisch durchgeführten einseitigen Adrenalectomie mit der Möglichkeit einer kausalen Therapie.

Bis dato gibt es nur einige wenige, spezielle prospektive Studien, in denen der Effekt einer operativen Therapie eines SH auf kardiometabolische Effekte untersucht wird, und diese Studien liefern zum Teil auch diskrepante Ergebnisse. Die Problematik liegt hier sicherlich zum Teil darin, dass in diesen Studien einerseits keine einheitlichen Kriterien zur Diagnose eines SH angewendet wurden (z. B. unterschiedliche Cut-off-Werte im Dexamethason-Hemmtest), und andererseits, dass es auch kein klar definiertes Vorgehen sowohl für eine operative Nachbeobachtung als auch für die Beobachtung von nicht-operierten Patienten gibt [13]. Der Trend der meisten Studien geht jedoch in Richtung einer Verbesserung der metabolischen Marker durch eine operative Intervention und zeigt auch eine Verschlechterung dieser Parameter unter einer konservativ-medikamentösen Therapie. Einzig im Hinblick auf eine Verbesserung der arteriellen Hypertonie zeigen alle Arbeiten einen positiven Effekt durch die chirurgische Intervention [14–17].

Die einzige prospektiv-randomisierte Studie von Toniato et al. [16] zeigte bei 23 operativ therapierten Patienten eine Verbesserung der Hypertonie, des Diabetes, der Adipositas und der Dyslipidämie in 67, 63, 50 bzw. 38 %. Im Gegensatz dazu zeigten 22 konservativ therapierte Patienten eine Verschlechterung von Hypertonie, Diabetes und Dyslipidämie in 80, 33 und 20 % der Fälle.

Es gibt auch Modelle verschiedener Algorithmen, um bei Patienten mit adrenalen Inzidentalomen und SH den Vorteil einer chirurgischen Intervention präoperativ abschätzen zu können, wobei hier Faktoren wie der Grad der Kortisolsup-

Siehe Printversion

Abbildung 1: Möglicher Pfad zur Diagnose eines SH. Mod. nach [10].

pression unter Dexamethason, der mitternächtliche Speichel-Kortisolwert, die Höhe des ACTH-Wertes und das Vorhandensein metabolischer Komplikationen die entscheidenden Faktoren darstellen [18].

Es besteht nach wie vor dringender Bedarf an großen prospektiv-randomisierten Studien, die den Effekt einer operativen Intervention auf eine Verbesserung oder Verschlechterung der metabolischen Parameter bei Patienten mit SH untersuchen. Diese Studien sollten ein Follow-up über einen adäquaten Zeitraum von mindestens 3–5 Jahren und idealerweise harte Endpunkte, wie kardiovaskuläre Ereignisse, osteoporotische Frakturen und auch Mortalität, beinhalten. Zwischenzeitlich bedarf es einer ausgewogenen und kritischen Betrachtung jedes individuellen Falles, wobei Kriterien wie diagnostische Sicherheit, Alter und Erfolg des Managements kardiovaskulärer Risikofaktoren ausschlaggebend erscheinen.

■ Relevanz für die Praxis

- Die Prävalenz des Cushing-Syndroms (CS) und besonders des subklinischen Hyperkortisolismus (SH) ist deutlich höher als bisher angenommen.
- Das CS und der SH gehen mit einer deutlichen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einher.
- Speziell Hochrisikopopulationen wie z. B. therapieresistente Hypertoniker, Patienten mit adrenalen Inzidentalomen und/oder Metabolischem Syndrom sollten getestet werden.
- Für das initiale Screening wird ein 1-mg-Dexamethason-Hemmtest oder die Messung des mitternächtlichen Speichel-Kortisols empfohlen.
- Im Falle eines positiven Tests sollte ein zweiter alternativer Test angeschlossen werden.
- Das kardiovaskuläre Risiko sollte bei allen Patienten mit SH untersucht und strikt behandelt werden.
- Adrenalectomie in erster Linie bei jüngeren Patienten und schwer einstellbarer metabolischer Situation.
- Falls Adrenalectomie, dann minimalinvasiv durch den erfahrenen Chirurgen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Young Jr WF. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 159–85.
2. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273–85.
3. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 423–9.
4. Androulakis I, Kaltsas G, Padiotis G, et al. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 552–60.
5. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–9.
6. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 298–302.
7. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4872–8.
8. Terzolo M, Pia A, Alm A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998–1003.
9. Oki K, Yamane K, Nakanishi S, et al. Influence of adrenal subclinical hypercortisolism on hypertension in patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 244–7.
10. Martins LC, Conceicao FL, Muxfeldt ES, et al. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 967–73.
11. Nieman LK, Biller BMK, Findling JM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–40.
12. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1553–62.
13. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1223–36.
14. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2736–45.
15. Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg* 2006; 30: 1665–71.
16. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2009; 249: 388–91.
17. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, et al. 'Subclinical Cushing's syndrome' is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery* 2007; 142: 900–5.
18. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, et al. Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 925–35.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan

Medizinstudium in Graz. 1999 Facharzt für Innere Medizin, Zusatzfacharzt Endokrinologie/Stoffwechsel und Facharzt für Nuklearmedizin an der Abteilung für Innere Medizin in Graz, 2001 Habilitation, seit 2009 Vorstand der Abteilung für Innere Medizin im Krankenhaus der Elisabethinen in Graz.



Metabolisches Syndrom und antihypertensive Therapie

F. Schmid, C. H. Saely, H. Drexel

Kurzfassung: Unter dem Metabolischen Syndrom versteht man das gemeinsame Auftreten von verschiedenen metabolischen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Die arterielle Hypertonie nimmt dabei eine wichtige Rolle ein. Ihr Auftreten steht in einem eindeutigen Zusammenhang mit Insulinresistenz und Adipositas. Außerdem stellt die arterielle Hypertonie bei Patienten mit einem Metabolischen Syndrom einen besonders wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Heutzutage stehen viele verschiedene Präparate zur Auswahl, mit denen die arterielle Hy-

pertonie therapiert werden kann. Welche Substanzen bei arterieller Hypertonie und Metabolischem Syndrom von Vorteil sein könnten, soll in diesem Artikel erläutert werden.

Schlüsselwörter: Metabolisches Syndrom, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläres Risiko, antihypertensive Therapie

Abstract: Metabolic Syndrome and Arterial Hypertension. The metabolic syndrome is defined by the presence of different metabolic factors which lead to a higher risk for new-onset type-2 diabetes mellitus and cardiovascular

events. Arterial hypertension is of special interest in this setting. Insulin resistance and obesity contribute to the development of arterial hypertension and, especially in combination with the metabolic syndrome, arterial hypertension is an important risk factor for future cardiovascular events. This article highlights a variety of drugs for the treatment of arterial hypertension in the setting of metabolic syndrome. **J Hypertonie 2013; 17 (2): 59–64.**

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, cardiovascular risk, antihypertensive treatment

■ Einleitung und Definition

Im Rahmen öffentlicher Diskussionen über die weltweite Zunahme von Übergewicht und Fettleibigkeit ist auch das Metabolische Syndrom (MetS) immer mehr ins Zentrum des Interesses gerückt. Unzählige Studien, aber auch die Presse beschäftigen sich mit diesem Thema bzw. den negativen Auswirkungen des so genannten westlichen Lebensstils und des Überangebots an Nahrungsmitteln auf unsere Gesundheit.

Unter dem MetS versteht man das gemeinsame Auftreten von verschiedenen metabolischen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Zu diesen Risikofaktoren zählen die abdominelle Adipositas, die Hyperglykämie, die Dyslipidämie und vor allem auch die arterielle Hypertonie, welche in diesem Artikel im Zentrum stehen wird. Übergewicht ist von besonderer Bedeutung bei der Entwicklung eines MetS, nur 5 % aller Betroffenen sind normalgewichtig [1]. Genetische Prädisposition, Mangel an körperlicher Betätigung und das Fettverteilungsmuster sind weitere Einflussgrößen für die Entstehung des MetS. Weitere Risikofaktoren sind Alter, Postmenopause, niedriges Einkommen, ethnische Zugehörigkeit, Nikotinabusus, Alkoholkonsum und kohlenhydratreiche Ernährung [1]. Es existieren mehrere Definitionen des MetS, was sich sowohl auf die Vergleichbarkeit von Studien als auch auf die tägliche klinische Arbeit negativ auswirkt. Bei den WHO-Kriterien von 1998 liegt der Schwerpunkt auf der Glukoseintoleranz, bei den International Diabetes Federation- (IDF-) Kriterien von 2005 auf der viszeralen Adipositas. Die von 2001 stammende Definition des National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP-III) wurde 2005 durch die American Heart Asso-

ciation/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) erneuert und stellt die vielleicht am stärksten klinisch orientierte Definition dar.

Zur Diagnose eines MetS nach ATP-III müssen zumindest 3 der folgenden 5 Kriterien erfüllt sein:

- Abdominelle Adipositas, definiert als Taillenumfang ≥ 102 cm bei Männern bzw. ≥ 88 cm bei Frauen
- Serum-Triglyzeride ≥ 150 mg/dl oder medikamentöse Therapie aufgrund erhöhter Triglyzeride
- Serum-HDL-Cholesterin < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen
- Blutdruck $\geq 130/85$ mmHg oder medikamentöse Therapie aufgrund erhöhten Blutdrucks
- Plasma-Nüchtern glukose ≥ 100 mg/dl oder Therapie aufgrund erhöhter Glukosespiegel

Im Vergleich zu den IDF-Kriterien errechnen die ATP-III-Kriterien (Tab. 1) eine etwas niedrigere Prävalenz des MetS in den Vereinigten Staaten, wobei die beiden Kriterien bei > 93 % der Patienten dieselbe Diagnose stellen [3]. Diese Daten zeigen zudem auf eindrucksvolle Weise die hohe Prävalenz des MetS (34,5 % nach ATP-III, 39 % nach IDF). Außerdem zeigen mehrere Studien, dass die Prävalenz in den vergangenen Jahrzehnten deutlich gestiegen ist [3–5].

■ Metabolisches Syndrom und Risiko

Das MetS stellt einen bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen dar: Eine Metaanalyse von 16 Studien zeigt ein 3,5–5-fach erhöhtes Risiko für einen zukünftigen Diabetes bei Patienten mit MetS je nach Definition des MetS und untersuchter Population [6]. Eine weitere Metaanalyse zeigt eine 1,3–2,2-fach erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit MetS sowie eine erhöhte Gesamtmortalität [7–9].

Es besteht jedoch eine Diskussion darüber, ob das MetS ein Syndrom im eigentlichen Sinne ist, d. h. ob all seinen Kompo-

Eingelangt am 6. November 2012; angenommen nach Revision am 5. April 2013; Pre-Publishing Online am 23. April 2013

Aus der Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, LKH Feldkirch

Korrespondenzadresse: Doz. Dr. med. Christoph H. Saely, FESC, Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, LKH Feldkirch, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: christoph.saely@lkhf.at

Tabelle 1: Diagnosekriterien für das MetS nach ATP-III und ID1F. Nach [2].

	Hauptkriterium	Taillenumfang	Nüchtern glukose (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Triglyzeride (mg/dl)	Blutdruck (mmHg)
ATP III ^a		M ≥ 102 cm F ≥ 88 cm	≥ 110 ^c	M ≤ 40 F ≤ 50	≥ 150 ^c	≥ 130/85 ^c
IDF ^b	Zentrale Adipositas	M ≥ 94 cm F ≥ 80 cm	≥ 100 ^c	M ≤ 40 F ≤ 50	≥ 150 ^c	≥ 130/85 ^c

^a ≥ 3 der folgenden Kriterien; ^b ein Hauptkriterium plus 2 weitere der folgenden 4 Kriterien; ^c oder bereits in medikamentöser Behandlung

nenten eine gemeinsame Pathophysiologie zugrunde liegt, und ob das MetS eine prognostische Bedeutung hat, die über die seiner Teilkomponenten hinausgeht. In mehreren Studien ist das mit dem MetS assoziierte kardiovaskuläre Risiko nicht höher als das aus der Summe seiner Teilkomponenten resultierende Risiko [10–12]. So zeigt z. B. eine an unserer Forschungseinrichtung durchgeführte prospektive Studie, dass erhöhte Triglyzeride und niedriges HDL-Cholesterin mindestens so gute Prädiktoren vaskulärer Ereignisse sind wie das MetS (definiert nach ATP-III) [13].

■ Arterielle Hypertonie und Metabolisches Syndrom

Auch wenn die Pathophysiologie des MetS noch nicht völlig geklärt ist, so gibt es doch Hinweise auf die enge Assoziation seiner Komponenten mit der arteriellen Hypertonie. Eine zentrale Rolle kommt dabei der Adipositas und der Insulinresistenz zu. Diese führen zu einer Überaktivität des Sympathikus [14, 15] und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) [14], stören die renale Natriumexkretion [16] und führen zu endothelialer Dysfunktion und vaskulären Entzündungsreaktionen [17–19]. Die Folge ist ein relevanter Anstieg des Blutdrucks. So zeigen die Ergebnisse der NHANES-Studie einen Anstieg des Blutdruckes um 1 mmHg pro Anstieg des BMI um 1,7 kg/m² bei Männern bzw. um 1,25 kg/m² bei Frauen [20]. In der Framingham-Studie ist Übergewicht verantwortlich für den Großteil der Hypertoniefälle (zu 78 % bei Männern und zu 65 % bei Frauen) [21]. Einen weiteren Hinweis auf eine enge Assoziation zwischen Insulinresistenz und Hypertonie geben Daten, die zeigen, dass bei Patienten mit essenzieller Hypertonie höhere Blutzuckerspiegel vorliegen als bei Patienten ohne Hypertonie [22], dass jedoch bei sekundären Hypertonieformen im Gegensatz dazu keine Insulinresistenz besteht [20]. Das MetS führt aber nicht nur zu arterieller Hypertonie: Mehrere Studien haben gezeigt, dass das MetS auch das Risiko für hypertonieassoziierte Folgeerkrankungen wie Nierenschäden, linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion, gestörte Elastizität der großen Gefäße und frühzeitige Atherosklerose der Karotisstrombahn erhöht [23].

Bei Patienten mit MetS stellt die arterielle Hypertonie einen besonders wichtigen Risikofaktor dar. So zeigen Daten, dass das gemeinsame Vorliegen eines MetS mit einer arteriellen Hypertonie das Risiko für eine KHK um das 7-Fache erhöht, ein erhöhter Blutglukosewert (100–125 mg/dl) im Vergleich dazu das Risiko für eine KHK aber nur um das 4-Fache [24]. Eine weitere Studie zeigt ebenfalls eine höhere Inzidenz von KHK bei Bestehen eines MetS zusammen mit arterieller Hy-

pertonie als z. B. bei MetS mit erniedrigtem HDL-Cholesterin oder erhöhten Triglyzeriden [25]. Außerdem haben Hypertoniker, welche zusätzlich eine Dyslipidämie haben, ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu Hypertonikern ohne Dyslipidämie, wie eine Studie an 2225 Männern und Frauen gezeigt hat [26].

Deshalb ist es von großer Bedeutung, dass Hypertoniker sorgfältig hinsichtlich des Vorliegens anderer Komponenten des MetS untersucht werden bzw. dass bei Patienten mit bereits diagnostiziertem MetS nach einer arteriellen Hypertonie gefahndet wird. Nur so kann das bestehende Risiko dieser Patienten suffizient eingeschätzt werden.

Die erhöhte Mortalität, der Patienten mit MetS und arterieller Hypertonie ausgesetzt sind, verlangt nach einer konsequenten Therapie. Insbesondere das frühere Auftreten von hypertonieassoziierten Folgeschäden bei Patienten mit MetS zeigt, dass einer raschen Diagnosestellung und frühzeitigen therapeutischen Intervention ein großer Stellenwert eingeräumt werden muss, insbesondere auch in der täglichen Praxis.

■ Therapie

Ziel der Therapie des MetS muss es sein, das assoziierte hohe kardiovaskuläre und renale Risiko zu senken sowie das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus zu beeinflussen. Es ist unbestritten, dass das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit arterieller Hypertonie durch eine signifikante Blutdrucksenkung reduziert werden kann. Hierfür steht eine Vielzahl an verschiedenen Substanzklassen zur Verfügung. Die Frage ist jedoch, welche Substanz in welcher Situation bevorzugt werden soll, ob es Unterschiede in der Therapie von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus gibt und ob Patienten mit MetS einen eigenständigen Therapieansatz benötigen.

Lebensstilmodifikation

Erste Maßnahme zur Behandlung der arteriellen Hypertonie sollte immer eine Modifikation des Lebensstils sein, wie sie auch in den ESC/ESH-Guidelines von 2007 speziell für Patienten mit MetS empfohlen wird [27]. So soll eine Gewichtsreduktion von ca. 6–10 % über 6–12 Monate durch eine kalorienreduzierte Diät und durch körperliche Bewegung von mindestens 30 Minuten am Tag angestrebt werden. Eine strikte Nikotinkarenz wird ebenfalls reklamiert. Grundlagen bilden die Daten des Diabetic Prevention Program und der Finnish Diabetes Prevention Study: Lebensstilmaßnahmen reduzierten die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 in bis zu 60 % und damit deutlich besser als z. B. eine Therapie

mit Metformin [28, 29]. Die an unserem Institut durchgeführte Karrenstudie [30] konnte zeigen, dass körperliches Training, in unserem Falle bergauf- und bergabgehen, das Gesamt- sowie das LDL-Cholesterin senken und die Insulinresistenz verbessern kann. Interessanterweise kann insbesondere die exzentrische Muskelbelastung, wie sie durch Abwärtsgehen entsteht, die Glukosetoleranz verbessern.

Lebensstilmodifikationen stellen somit die erste antihypertensive Therapie bei Patienten mit MetS dar. Bei Hochrisikopatienten ist dies jedoch oft nicht ausreichend, sodass die o.g. Guidelines eine frühzeitige pharmakologische Therapie empfehlen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ohne begleitenden Diabetes mellitus sind Medikamente dieser Substanzklassen vor allem dann zu favorisieren, wenn zusätzliche Indikationen wie eine linksventrikuläre Dysfunktion, ein durchgemachter ST-Hebungsinfarkt oder eine Niereninsuffizienz mit Proteinurie bestehen. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) scheinen dabei ebenbürtig zu sein. In einem vorliegenden direkten Vergleich eines ACE-Hemmers mit einem ARB zeigen sich insbesondere keine Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse [31]. Bei der Therapie von Patienten mit schwerer Hypertonie und Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie im EKG haben ARB einen speziellen Benefit gezeigt [32]. Direkte Vergleiche mit ACE-Hemmern in diesem Setting gibt es aber bisher nicht, sodass auch hier keine Überlegenheit abgeleitet werden kann.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus stellen ACE-Hemmer und ARB Mittel der ersten Wahl in der antihypertensiven Therapie dar. Diese Substanzklassen haben keine negativen Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel und es gibt Daten, die für eine Verbesserung des HbA_{1c} bei Diabetes mellitus Typ 2 unter Therapie mit ACE-Hemmern sprechen [33]. Außerdem haben 2 große Metaanalysen gezeigt, dass das Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, sowohl unter ACE-Hemmern als auch unter ARB deutlich reduziert ist (27 % unter ACE-Hemmern, 23 % unter ARB) und niedriger ist als unter anderen Antihypertensiva [34, 35]. ACE-Hemmer und ARB scheinen die gleiche nephroprotektive Wirkung zu haben sowohl bei Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie [36, 37] als auch bei solchen mit normaler Nierenfunktion oder Mikroalbuminurie [38].

Eine rezent publizierte Metaanalyse zeigt eine Reduktion der Mortalität durch ACE-Hemmer in der antihypertensiven Therapie. Diese Metaanalyse bezieht die Daten von 20 Studien und insgesamt 158.998 Patienten ein, die einen RAAS-Inhibitor zur Blutdrucktherapie erhalten haben. Die Reduktion der Gesamt- und der kardiovaskulären Mortalität kommt in dieser Analyse durch den Effekt der ACE-Hemmer zustande. Für ARB findet sich überraschenderweise keine signifikante Mortalitätsreduktion [39].

Einzelne Studien haben jedoch auch für ARB eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität gezeigt: In der LIFE-Studie war Losartan dem Betablocker Atenolol in

der Subgruppe von Patienten mit hohem Risiko in der Reduktion von Morbidität und Mortalität überlegen [32, 40]. Insbesondere auch in einer Substudie bei Diabetikern zeigte sich eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität [40].

Ein kombinierter Einsatz von ACE-Hemmern und ARB wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mikroalbuminurie erprobt. Da sich unter dieser Kombination jedoch keine günstige Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos zeigte, jedoch mit deutlich mehr Nebenwirkungen zu rechnen ist, wird von dieser Kombinationstherapie abgeraten [41].

Die ALTITUDE-Studie, welche den Einsatz des direkten Reninininhibitors Aliskiren bei Diabetikern in Bezug auf kardi-ale und renale Endpunkte untersuchte, wurde sogar vorzeitig abgebrochen. In dieser Studie wurde Aliskiren zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmer oder ARB eingesetzt. Das Data Monitoring Committee der Studie gab die Empfehlung zum Abbruch, nachdem Bedenken an der Sicherheit der Therapie auftraten. So zeigten sich in der Verumgruppe vermehrt Nierenfunktionsverschlechterungen, Hyperkaliämie, Hypotonie und Schlaganfälle.

Diuretika

Thiaziddiuretika spielen eine wichtige Rolle in der Therapie der arteriellen Hypertonie, was nicht zuletzt auf die Ergebnisse der ALLHAT-Studie zurückzuführen ist [42]. Chlorthalidon dürfte nicht nur deutlich potenter sein als Hydrochlorothiazid [43–45], sondern diesem auch in der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen überlegen sein [46]. Eine Ursache für die bessere Wirksamkeit von Chlorthalidon wird vor allem in seiner längeren Halbwertszeit im Vergleich zu Hydrochlorothiazid gesehen. Dadurch ist eine effektivere Blutdrucksenkung mit geringerer Dosis möglich. Dies ist von Bedeutung, da in Abhängigkeit von der Dosis des Thiaziddiuretikums auch dessen Nebenwirkungen zunehmen. Von klinischer Relevanz sind dabei Hypokaliämie, Glukoseintoleranz und Hyperurikämie [47–49], welche mit steigender Dosis zunehmen. Pathophysiologischer Hintergrund dieser Nebenwirkungen dürfte die mit höherer Dosis zunehmende Natriurese mit folglich RAAS-Aktivierung sein. In niedriger Dosis dürfte die antihypertensive Wirkung vielmehr durch eine Vasodilatation zustande kommen und deshalb mit weniger negativen Auswirkungen auf den Stoffwechsel verbunden sein.

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten der Nicht-Dihydropyridin-Gruppe, wie z.B. Diltiazem und Verapamil, sind wirksame Antihypertensiva und haben keine negativen Auswirkungen auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel [50]. In besonderen Situationen, wie z. B. bei atrialen Tachyarrhythmien, bieten sie sich zur gleichzeitigen Frequenzkontrolle an. Es bestehen jedoch Hinweise, dass bei Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes ACE-Hemmer dem Kalziumantagonisten Verapamil in der Prävention einer Nephropathie überlegen sind [51].

Im Alltag gebräuchlicher sind langwirksame Kalziumantagonisten von Dihydropyridintyp, welche keinen Einfluss auf das Reizleitungssystem haben. Eine Metaanalyse von 14 Studien

bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus zeigt, dass diese Gruppe der Kalziumantagonisten verglichen mit Placebo die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität reduziert. In der Prävention der Herzinsuffizienz sind diese Kalziumantagonisten zwar Betablockern und ACE-Hemmern bzw. ARB unterlegen, haben aber mit diesen Substanzen vergleichbare günstige Effekte auf Schlaganfälle, KHK und die Gesamtmortalität [52]. Neuen Auftrieb hat der Einsatz von Kalziumantagonisten durch die Ergebnisse der ACCOMPLISH-Studie [53] erfahren, auf die noch im Detail eingegangen wird.

Betablocker

Betablocker spielen in der Therapie der arteriellen Hypertonie besonders dann eine Rolle, wenn gleichzeitig ein Zustand nach Myokardinfarkt, eine stabile Herzinsuffizienz oder eine atriale Tachyarrhythmie vorliegt. Als Mittel der ersten Wahl in der Therapie der unkomplizierten arteriellen Hypertonie werden Betablocker aktuell nicht mehr empfohlen [27, 54, 55]. Im Vergleich zu anderen Stoffklassen scheinen Betablocker in diesem Setting mit einem höheren Risiko für Schlaganfälle, KHK und allgemeine kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert zu sein [56, 57]. Außerdem sind Betablocker mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz und eines Diabetes mellitus assoziiert [54]. Letztere Veränderungen dürften aber bei vasodilatierenden Betablockern wie Carvedilol oder Nebivolol weniger bis gar nicht auftreten [58, 59].

Weitere Stoffklassen

Mehrere Medikamente sind heutzutage nicht Teil der ersten Wahl in der Therapie der arteriellen Hypertonie, haben aber einen Stellenwert als zusätzliche Präparate in der Mehrfachkombinationstherapie.

Periphere Alphablocker wie Doxazosin führen zu einer effektiven Blutdrucksenkung, vergleichbar mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten, und haben ein günstiges metabolisches Profil [60]. Wegen des erhöhten Auftretens von Herzinsuffizienz unter Doxazosin in der ALLHAT-Studie [61, 62] und nicht zuletzt auch wegen gefürchteter Nebenwirkungen wie orthostatischer Hypotonie sollten Alphablocker aber nicht in der Primärtherapie eingesetzt werden.

Moxonidin und Rilmenidin sind zentral wirksame Antihypertensiva, welche in der Monotherapie genauso wirksam sind wie andere Antihypertensiva. Beide scheinen stoffwechselneutrale bis sogar -positive Effekte zu haben. Unter Moxonidin zeigte sich jedoch eine erhöhte Mortalität in einer Kohorte von Patienten mit Herzinsuffizienz [63], was seinen Einsatz in den Hintergrund gedrängt hat.

Rilmenidin interagiert selektiv mit dem I1-Imidazolinrezeptor und hat sich durch eine gute Verträglichkeit ausgezeichnet. Mehrere kleine Studien zeigen positive metabolische Effekte für diese Substanz. So konnte z.B. eine Verbesserung der Glukosetoleranz, der Insulinsensitivität und des Lipidprofils gezeigt werden. Außerdem gibt es Hinweise auf eine Reduktion einer bestehenden Linksventrikelhypertrophie und Albuminurie. Da jedoch prospektive Outcomestudien fehlen, stellt auch diese Substanz lediglich eine gute Alternative für eine Mehrfachkombinationstherapie dar [64].

Monotherapie

All die Unterschiede zwischen den verschiedenen Stoffklassen und die Vielzahl an sich überlappenden Indikationen bei anderen, gleichzeitig bestehenden Erkrankungen machen die Auswahl des richtigen Medikaments schwierig. Besonders bei Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es kein Medikament, welches in der Monotherapie aufgrund einer klaren Evidenzlage bevorzugt werden kann. Entscheidend bei der Therapie der arteriellen Hypertonie ist in erster Linie das Ausmaß der Blutdrucksenkung. So haben 2 große Metaanalysen gezeigt, dass die Reduktion des kardiovaskulären Risikos nur von der erzielten Blutdrucksenkung abhängt und nicht von der eingesetzten Substanz. Diese Ergebnisse gelten sowohl für jüngere, als auch für ältere Patienten [65, 66].

Kombinationstherapie

Bei einer milde ausgeprägten arteriellen Hypertonie ist eine initiale Monotherapie erfolgversprechend. Eine Steigerung der Dosis über die Standarddosis hinaus führt aber meist zu keiner wesentlichen Intensivierung der Blutdrucksenkung, jedoch zu mehr Nebenwirkungen. Eine sequenzielle Monotherapie, d.h. ein Wechsel auf eine andere Substanz bei fehlendem Ansprechen, kann Erfolg bringen, auch wenn es dafür keine Leitlinien gibt. Wenn aber eine Blutdrucksenkung von $> 20/10$ mmHg notwendig ist, reicht ein Medikament allein meist nicht aus, sodass kombiniert werden muss.

Im Gegensatz zur Monotherapie, bei der wie gesagt in erster Linie das Ausmaß der Blutdrucksenkung relevant ist, scheint es in der Mehrfachtherapie eine überlegene Kombination zu geben. Die Grundlage für diese Überlegung stellen die Resultate der ACCOMPLISH-Studie [53] dar, welche einen neuen Meilenstein in der Therapie der arteriellen Hypertonie gesetzt hat. Diese Studie untersuchte 11.506 Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, welche zu einem hohen Prozentsatz schon zuvor unter antihypertensiver Therapie gestanden hatten. Verglichen wurde eine Kombination aus Benazepril mit entweder Amlodipin oder Hydrochlorothiazid. Gemessen wurde die Zeit bis zum ersten Event (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Insult, Hospitalisation aufgrund von Angina pectoris, koronare Revaskularisation oder Reanimation bei plötzlichem Herztod). Die Studie wurde nach 36 Monaten frühzeitig abgebrochen, da unter der Kombination von Benazepril mit Amlodipin signifikant weniger Endpunkte auftraten. Es bestand zwar ein gering, aber signifikant niedrigerer Ruhe-Blutdruck unter dieser Therapie, ebenfalls durchgeführte 24-Stunden-Blutdruckmessungen zeigten aber keine signifikanten Unterschiede, sodass von einer Überlegenheit der kombinierten Wirkstoffe ausgegangen werden kann und die Ergebnisse nicht auf eine bloße bessere Blutdruckkontrolle unter einer der beiden Therapien zurückgeführt werden können. Eine sehr plausible Erklärung ist die bessere Senkung des Blutdrucks in den zentralen Gefäßen durch die Kombination ACE-Hemmer/Amlodipin als durch die Kombination ACE-Hemmer/Hydrochlorothiazid. Circa 60 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten litten an Diabetes mellitus. Sowohl für Patienten mit also auch für Patienten ohne Diabetes zeigten sich die gleichen Ergebnisse [67–69]. In den Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten finden sich viele Parameter und Risikofaktoren, welche auch beim MetS zusammentreffen bzw. das Vorliegen

eines solchen definieren. So haben die eingeschlossenen Patienten einen durchschnittlichen Taillenumfang von ca. 104 cm, einen durchschnittlichen BMI von 31 kg/m² und in ca. 70 % der Fälle eine Dyslipidämie.

Was sagen die Guidelines?

Die ESC/ESH-Guidelines von 2007 empfehlen bei Patienten mit MetS und arterieller Hypertonie neben Lebensstilmaßnahmen den Beginn einer pharmakologischen Therapie bei Blutdruckwerten > 140/90 mmHg [27]. Als Mittel der Wahl wird ein RAAS-Hemmer angegeben, wenn notwendig zusammen mit einem Kalziumantagonisten oder einem niedrig dosierten Thiaziddiuretikum. Die Ergebnisse der deutlich später erschienenen ACCOMPLISH-Studie sind natürlich nicht in diese Empfehlungen eingeflossen.

Ein eigenes Blutdruckziel für Patienten mit MetS wurde bisher nicht definiert, die Guidelines empfehlen dasselbe Ziel wie bei Patienten mit Diabetes mellitus. Ältere Guidelines empfahlen bisher ein Blutdruckziel < 130/80 mmHg, was seit der Publikation der ACCORD-Studie nicht uneingeschränkt gilt [69]. In dieser Studie führte eine intensive Blutdrucksenkung (119,3 verglichen mit 133,5 mmHg systolisch) zu keinem kardiovaskulären Benefit, jedoch zu mehr Nebenwirkungen. Deshalb sollte aktuell insbesondere bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte von einer zu intensiven Blutdrucksenkung Abstand genommen werden.

■ Fazit und Relevanz für die Praxis

Das MetS ist eine häufige Erkrankung und mit einer weiteren Zunahme muss gerechnet werden. Patienten mit MetS haben ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko und die arterielle Hypertonie stellt dabei einen wichtigen Risikofaktor dar. Eine konsequente frühzeitige Therapie der arteriellen Hypertonie bei MetS ist deshalb notwendig und wünschenswert und besitzt eine große Bedeutung in der täglichen Praxis.

Basis einer jeden therapeutischen Intervention sollte eine Lebensstilmodifikation mit ausreichender Gewichtsreduktion sein. Denn dadurch können nicht nur die arterielle Hypertonie, sondern auch andere Komponenten des MetS günstig beeinflusst werden. Bei hohem Risiko bzw. deutlich erhöhtem Blutdruck sollte jedoch frühzeitig eine medikamentöse Therapie begonnen werden. Unter Verwendung moderner Antihypertensiva ist in den meisten Fällen eine ausreichende Blutdruckkontrolle möglich.

In der Monotherapie der arteriellen Hypertonie gibt es kein eindeutig überlegenes Präparat, entscheidend ist das Ausmaß der Blutdrucksenkung. Sollte die Wahl nicht durch bestehende Komorbiditäten, wie z. B. eine atriale Tachyarrhythmie, beeinflusst werden, können ACE-Hemmer, ARB, Kalziumantagonisten oder niedrig dosierte Thiaziddiuretika eingesetzt werden, wobei bei Diabetikern ACE-Hemmer oder ARB bevorzugt werden sollten. Bei Patienten mit MetS sind ebenfalls ACE-Hemmer oder ARB zu favorisieren, da für diese Substanzklassen günstige Stoffwechseleigenschaften beschrieben sind. Außer-

dem dürfte das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter diesen Substanzen im Vergleich zu anderen Substanzen geringer sein.

In der Kombinationstherapie besteht aktuell die beste Evidenz für eine Therapie mittels ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp. Die ACCOMPLISH-Studie zeigte einen Benefit dieser Therapie sowohl für Patienten mit als auch ohne Diabetes mellitus. Diese Kombinationstherapie stellt somit die erste Wahl dar, unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus vorliegt. Sie ist deshalb auch bei Patienten mit MetS aktuell die Therapie der Wahl.

Wenn die Verwendung zusätzlicher Substanzen notwendig ist, um ein Blutdruckziel zu erreichen, können auch bei Patienten mit MetS Thiaziddiuretika in niedriger Dosis eingesetzt werden. Chlorthalidon ist gegenüber Hydrochlorothiazid zu bevorzugen, da durch die längere Halbwertszeit eine niedrigere Dosis verwendet werden kann. Wenn Betablocker zur Blutdrucktherapie eingesetzt werden, sollten Carvedilol und Nebivolol bevorzugt werden, da für diese Substanzen weniger bis keine negativen Auswirkungen auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel beschrieben sind.

Es gibt bis zum heutigen Tag aber keine eigene randomisierte Interventionsstudie für Patienten mit MetS und arterieller Hypertonie. Aufgrund der aktuellen Datenlage kann nicht abgeleitet werden, dass Patienten mit einem MetS einer gesonderten antihypertensiven Therapie zugeführt werden sollten.

■ Interessenkonflikt

FS: Kein Interessenkonflikt. CHS und HD erhielten Honorare oder Reiseunterstützungen von MSD, Pfizer, AstraZeneca, Genzyme, Takeda, Novartis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi Aventis, BMS und Bayer.

Literatur:

1. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427–36.
2. Redon J, Cifková R, Narkiewicz K. Hypertension in the metabolic syndrome: summary of the new position statement of the European Society of Hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 255–60.
3. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745–9.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066–72.
6. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31: 1898–904.
7. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769–78.
8. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812–9.
9. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular event and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403–14.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–52.
11. Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care* 2006; 29: 1673–4.
12. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, et al. The metabolic syndrome, its component risk

- factors, and progression of coronary atherosclerosis. Arch Intern Med 2010; 170: 478–84.
13. Saelly CH, Koch L, Schmid F, et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. Diabetes Care 2006; 29: 901–7.
14. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, et al. Obesity associated hypertension. New insights into mechanisms. Hypertension 2005; 45: 9–14.
15. Mancina G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. J Hypertens 2007; 25: 909–20.
16. Hall JE, Brands MW, Henegat JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. Ann NY Acad Sci 1999; 892: 91–107.
17. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation 2006; 113: 1888–904.
18. Sharma V, McNeill JH. The etiology of hypertension in the metabolic syndrome part three: the regulation and dysregulation of blood pressure. Curr Vasc Pharmacol 2006; 4: 321–48.
19. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardio-metabolic syndrome. J Hypertens 2009; 27: 441–51.
20. El-Atat F, Aneja A, McFarlane S, et al. Obesity and hypertension. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 823–54.
21. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. Prev Med 1987; 16: 235–51.
22. Sowers JR, Epstein M, Frolich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension 2001; 37: 1053–9.
23. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al.; Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European Society of Hypertension position statement. J Hypertens 2008; 26: 1891–900.
24. Iribarren C, Go AS, Husson G, et al. Metabolic syndrome and early onset coronary artery disease: Is the whole greater than its parts? J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1800–7.
25. McNeill AM, Katz R, Gorman CJ, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: the Cardiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 1317–24.
26. Onat A, Hergenc G, Sari I, et al. Dyslipidemic hypertension: distinctive features and cardiovascular risk in a prospective population based study. Am J Hypertens 2005; 18: 409–16.
27. Mancina G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462–536.
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393–403.
29. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343–50.
30. Drexel H, Saelly CH, Langer P, et al. Metabolic and anti-inflammatory benefits of eccentric endurance exercise – a pilot study. Eur J Clin Invest 2008; 38: 218–26.
31. ONTARGET Investigators. Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–59.
32. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
33. Alkharouf J, Nalinikumar K, Corry D, et al. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Hypertens 1993; 6: 377–43.
34. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised clinical trials. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 821–6.
35. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
36. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 861–60.
37. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–9.
38. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004; 351: 1952–61.
39. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088–97.
40. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004–10.
41. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010; 4: 90–8.
42. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
43. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43: 4–9.
44. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; 47: 352–8.
45. Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? Hypertension 2006; 47: 321–2.
46. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension 2011; 57: 689–94.
47. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
48. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Relation between dose of bendroflumazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. BMJ 1990; 300: 975–8.
49. Flack JM, Cushman WC. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. Am J Med 1996; 101: 53S–60S.
50. Birkenhäger WH, Staessen JA. Treatment of diabetic patients with hypertension. Curr Hypertens Rep 1999; 1: 225–31.
51. Ruggerenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351: 1941–51.
52. Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? Am J Med 2004; 116: 44–9.
53. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. Am J Hypertens 2004; 17: 793–801.
54. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. Circulation 2008; 117: 2706–15.
55. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. Circulation 2008; 117: 2691–704.
56. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–53.
57. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adult: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992; 304: 405–12.
58. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2227–36.
59. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. QJM 2006; 99: 431–6.
60. Giordano M, Matsuda M, Sanders L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. Diabetes 1995; 44: 665–71.
61. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Lancet 2000; 355: 863–4.
62. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. Ann Intern Med 2002; 137: 313–20.
63. Cohn JN, Pfeffer NA, Rouleau J, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXON). Eur J Heart Fail 2003; 5: 659–67.
64. Reid JL. Update on rilmenidine. Clinical benefits. Am J Hypertens 2001; 14: 322S–324S.
65. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular event in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336: 1121–3.
66. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417–28.
67. Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL, et al. Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24-hour ambulatory systolic blood pressure control. Hypertension 2011; 57: 174–9.
68. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 77–85.
69. 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.

Dr. med. Fabian Schmid

Geboren 1977. 1998–2006 Medizinstudium. 2006–2008 Ausbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin im LKH Feldkirch. Seit 2008 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, LKH Feldkirch. Seit 2008 Promotionsstudium Dr. scient. med. an der Privaten Universität Fürstentum Liechtenstein.



Fallbericht: Nierenarterienstenose bei geplanter CABG: Therapeutische Strategien

U. Harler¹, M. Manninger-Wünscher², R. Zweiker²

¹Cand. med., Medizinische Universität Innsbruck; ²Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

■ Einleitung

Die Manifestationen der Systemkrankheit Arteriosklerose sind mannigfaltig. Neben den Spitzenreibern, wie der KHK, zerebrovaskulären Läsionen oder der pAVK, ist auch die Nierenarterienstenose (NAST) bedeutend. Bei der durch Arteriosklerose verursachten Form der NAST sind, im Gegensatz zur durch fibromuskuläre Dysplasie bedingten Form, vorwiegend das Ostium und das proximale Drittel der Nierenarterie bis zur perirenenalen Aorta betroffen. Stark abhängig von der jeweils untersuchten Kohorte wird in einer 2002 veröffentlichten Publikation von Hansen et al. eine Gesamtprävalenz einer signifikanten NAST (> 60 % Stenose) von bis zu 6,8 % beschrieben (mittleres Alter 77 Jahre) [1]. Bei KHK-Patienten steigt der Prozentsatz sogar auf 10–20 % [2]. Die exakte Prävalenz der arteriosklerotisch bedingten NAST ist jedoch ungeklärt und variiert je nach Definition [3]. Zu 90 % durch arteriosklerotische Plaques bedingt (< 10 % verursacht durch fibromuskuläre Dysplasie oder Arteriitis), steigt die Prävalenz der NAST mit zunehmendem Alter, speziell bei simultan vorliegenden Begleiterkrankungen, wie Diabetes mellitus, Hypertonie, aortoiliakalem Okklusionssyndrom, akuten oder chronischen Nierenerkrankungen sowie der KHK [4]. Die Existenz einer NAST geht jedoch keineswegs zwangsläufig mit einer renovaskulären Hypertonie einher. Die renovaskuläre Hypertonie lässt sich *per se* klinisch nicht eindeutig als solche beweisen [5]. Daher ist auch bis dato noch immer ungeklärt, ob eine arteriosklerotisch bedingte NAST tatsächlich kausal für die Entwicklung einer renovaskulären Hypertonie oder die NAST als eigenständiger morphologischer Befund doch nur das Resultat diverser Risikofaktoren für Atherosklerose ist [3]. Voraussetzung für die Entstehung einer durch eine arteriosklerotisch bedingte NAST verursachten renovaskulären Hypertonie ist die hämodynamische Relevanz der Stenose. Diese kann optisch, mittels Anwendung eines „pressure wire“ und Bestimmung der „fractional flow reserve“ oder über die Duplexsonographie mit Bestimmung beider intrarenalen Widerstandsindices nach Pourcelot nachgewiesen werden. Zuverlässige Parameter für die hämodynamische Relevanz in der farbkodierten Duplexsonographie sind indirekte Stenoseparameter wie die Seitendifferenz des intrarenalen Widerstandsindex (dRI) von > 0,05 oder eine Akzelerationszeit von > 100 msec [3]. Obwohl das Vorliegen einer NAST asymptomatisch sein und in bis zu 3–6 % bei normotensiven Patienten vorliegen kann [6], sollte man sich der prognostischen Signifikanz bewusst sein. Die Mortalität von NAST-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung wird in der Literatur als bis zu 2,28-fach erhöht beschrieben [7]. 95 % der Patienten mit einer Nierenarterienstenose weisen Abweichungen in der kardialen Struktur und Funktion, eine signifikant erhöhte KHK-Inzidenz (jährliche Rate von 30,4 % im

Vergleich zu 7,4 % in der Gesamtbevölkerung) sowie Mortalitätsraten (16,6 % vs. 6,3 %) auf [8]. Sowohl die kardiovaskuläre Morbidität als auch Mortalität werden also dramatisch vom Befund einer Nierenarterienstenose beeinflusst [9].

Diese Effekte sind vor allem durch die häufig von einer hämodynamisch relevanten NAST verursachte renovaskuläre Hypertonie bedingt, die mit einer Prävalenz von 2 % unter den erwachsenen Patienten mit arterieller Hypertonie die zweithäufigste sekundäre Hypertonieform ist. Die renovaskuläre Hypertonie ist durch eine oder mehrere Stenosen in den extrarenalen Gefäßen bedingt, wobei die meisten davon durch Atherosklerose und nur in bis zu 25 % durch fibromuskuläre Dysplasie verursacht sind [10].

Generell und im Speziellen kardial gesehen sollte eine Nierenarterienstenose also keinesfalls als Nebenbefund abgetan werden, sondern als ernstzunehmende Diagnose mit Multiorgankomponente besondere Aufmerksamkeit verdienen. Weiters sind Überlegungen zu prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen, seien sie konservativ oder interventionell, zwingend erforderlich.

Komplexere Situationen wie bei einem Patienten mit geplantem aortokoronarem Bypass bei manifester Nierenarterienstenose, schwer einstellbarer Hypertonie und bereits eingeschränkter Nierenfunktion erfordern sowohl Erfahrung als auch eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung des Klinikers. Die Frage nach dem optimalen klinischen Algorithmus unter sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile in diesem speziellen Setting soll anhand der folgenden Kasuistik demonstriert und anhand der aktuellen Literatur diskutiert werden.

■ Fallbericht

Die Aufnahme des 71-jährigen männlichen Patienten erfolgte im September 2012 zur elektiven Herzkatheteruntersuchung aufgrund einer pathologischen ergometrischen Belastungsuntersuchung im niedergelassenen Bereich. Der mittels mehrmaliger oszillometrischer Blutdruckmessung (Boso medicus uno) ermittelte Blutdruck betrug 194/72, 190/90, 183/67, 183/62 und 170/66 mmHg. Als Begleiterkrankungen sind neben der arteriellen Hypertonie unter dualer medikamentöser Therapie (160 mg Telmisartan [zum Zeitpunkt der Aufnahme überdosiert], 25 mg Hydrochlorothiazid in Form einer Tablette Micardis plus 80/25 mg morgens und einer Tablette Micardis 80 mg abends) ein diätetisch eingestellter Diabetes mellitus Typ 2, eine Hyperlipidämie und eine chronische Nieren-

insuffizienz Stadium 3b (Labor Juli 2009: Serum-Kreatinin 1,54 mg/dl, eGFR nach MDRD 44,07 ml/Min./1,73 m², eGFR nach CKD-EPI-Formel 44,7 ml/Min./1,73m²) bekannt. Nach Aufnahme erfolgte eine Umstellung der antihypertensiven Therapie wie folgt: Telmisartan wurde abgesetzt und auf ein Kombinationspräparat aus 40 mg Olmesartan, 10 mg Amlodipin und 25 mg Hydrochlorothiazid geändert. Außerdem erfolgte die Einleitung der Medikation mit 25 mg Spironolacton. Unter dieser Therapie zeigten sich deutlich gebesserte Blutdruckwerte (Tagesmittelwert im Verlauf der 14 weiteren stationären Tage: 140/60 mmHg). Bezüglich der medikamentösen Einstellung der arteriellen Hypertonie ist zu bedenken, dass laut rezenten Studien eine Reduktion des Blutdrucks unter den Zielbereich von 130–139/80–85 mmHg bei mehreren vorliegenden Risikofaktoren (wie in diesem Fall KHK, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 2) zu einer erhöhten Mortalität führen kann [11, 12].

Unter nephroprotektiven Maßnahmen (1000 ml ELO-MEL isoton. Infusionslösung, Kontrastmittel ca. 250 ml Visipaque) wurden eine Koronarangiographie sowie eine Angiographie der Nierenarterien durchgeführt. Die Indikation zur Nierenarterienangiographie ergab sich aus einer unzureichend eingestellten Hypertonie und der Niereninsuffizienz.

Die Untersuchungen zeigten eine koronare 3-Gefäß-Erkrankung (75%ige Stenose im proximalen und 90%ige Stenose im mittleren Drittel der RCA, 75%ige Stenose im proximalen Drittel des LAD, 90%ige Stenose im proximalen Drittel des anterolateralen Astes und 90%ige Stenose im Bereich des posterolateralen Astes) sowie eine 90%ige Nierenarterienstenose links. Aus dem Koronarbefund ergab sich von kardiologischer Seite die Indikation zur Bypassoperation (LIMA auf LAD und ALA, SVG auf RCA und PLA).

Postinterventionell kam es bei dem Patienten zu einem akuten Nierenversagen. Das Kreatinin stieg auf 2,39 mg/dl an, fiel

jedoch nach intravenöser Flüssigkeitszufuhr wieder ab und betrug danach 2,03 mg/dl („steady state“, eGFR nach MDRD 32,03 ml/Min./1,73 m², wiederum Stadium 3b). Dieses akute Nierenversagen ist wiederum ein Marker für ein schlechtes Outcome des Patienten, wiederholtes Nierenversagen führt zu einer Verschlechterung der Organfunktion.

Aufgrund der geplanten Bypassoperation wurde über die Möglichkeit und über den genauen Zeitpunkt einer perkutanen transluminalen Angioplastie mit Stenting im Bereich der linken Nierenarterie diskutiert. Dem Vorteil einer die maximale Nierenperfusion erhaltenden und damit nephroprotektiven Strategie unter den extremen Kreislaufbedingungen einer koronaren Bypassoperation standen die Nachteile einer notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung entgegen. Von nephrologischer Seite bestand aufgrund der Konstellation mit Verschlechterung der Nierenfunktion im stationären Verlauf bei hochgradiger, hämodynamisch relevanter (dRI > 0,25) NAST eine zumindest eingeschränkte Indikation zur PTA, um einer potenziellen Schädigung der Niere unter den hypotensiven Bedingungen der Operation bei Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine vorzubeugen. Nach entsprechender ausführlicher Aufklärung des Patienten von nephrologischer sowie kardiologischer Seite wurde die Entscheidung gefällt, eine Angioplastie mit Stenting der Nierenarterie durchzuführen. Es wurde in einer interdisziplinären Besprechung (interventionelle Kardiologie, Herzchirurgie, Herzanästhesie, Nephrologie) entschieden, das Stenting der Nierenarterie präoperativ durchzuführen (Stent-Camouflage 5,5 × 16 mm; Abb. 1, 2), da aus kardiologischer und nephrologischer Sicht die dadurch erzielte Risikoreduktion (Erhalt der Organfunktion der Niere) deutlich im Vordergrund stand. Parallel wurde die antihypertensive Therapie angepasst und der Patient mit der oben genannten, geänderten antihypertensiven 4-Fach-Kombination nach Hause entlassen. Zur Sicherstellung der Stenteinheilung wurden Plavix 75 mg für 1 Monat und TASS 100 mg eingeleitet.

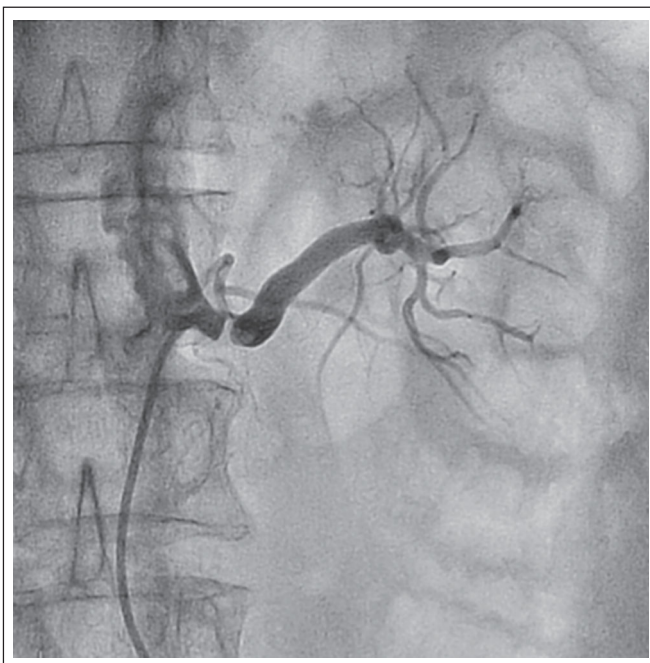


Abbildung 1: Präinterventionelle hochgradige Stenose (> 90 %) der linken Nierenarterie.

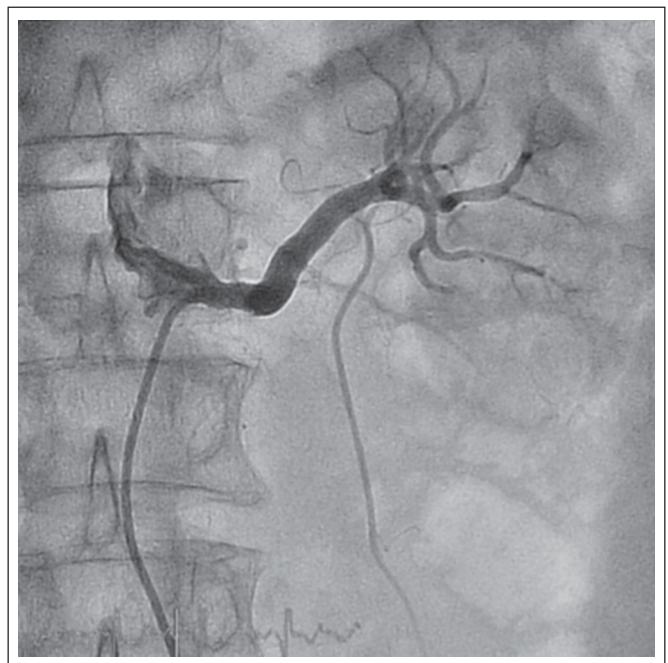


Abbildung 2: Linke Nierenarterie postinterventionell (Angioplastie + Stent Camouflage 5,5 × 16 mm).

Einen Monat nach Entlassung aus der kardiologischen Abteilung wurde der Patient auf der herzchirurgischen Abteilung zur geplanten Bypassoperation aufgenommen. Die Operation wurde unter ASS 100 mg, jedoch nach Absetzen der Plavix-Therapie vorgenommen. Der postoperative Verlauf zeigte sich komplikationslos und der Patient konnte 2 Wochen nach der Bypassoperation mit stabilen Nierenfunktionsparametern (Kreatinin vor Entlassung 2,5 mg/dl) von der Abteilung für Herzchirurgie in das Rehabilitationszentrum transferiert werden.

■ Diskussion

Der beschriebene Fall verursacht in vielerlei Hinsicht Diskussionsbedarf. Einerseits stellt sich die Frage, ob und wenn ja zu welchem Zeitpunkt (vor oder nach der Bypassoperation) eine Revaskularisation der NAST indiziert ist. In den aktuellen „ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases“ [2] sowie den „ESC Guidelines for stable coronary artery disease“ wird derzeit kein systematisches Screening auf das Vorliegen einer NAST bei KHK-Patienten empfohlen, obwohl eine arteriosklerotisch bedingte NAST die Mortalität bei KHK-Patienten unabhängig von einer durchgeführten koronaren Revaskularisation verdoppelt [13]. Argumentiert wird mit dem fehlenden Einfluss auf das Management der KHK bei Vorliegen einer NAST und *vice versa*. Nur bei klinischem Verdacht sowie bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, Gefahr einer relevanten Einschränkung der Nierenfunktion und bei Vorliegen eines „flush pulmonary edema“ wird die gezielte primäre Abklärung mittels Duplex-Sonographie, CT- oder MR-Angiographie empfohlen [14]. Trotz einer gewissen Untersucherabhängigkeit ist die Duplexsonographie wegen der geringen Invasivität, der Komplikationsfreiheit und des besten Kosten-Nutzen-Profiles zur Primärdiagnose sowie als Screeningmethode durchaus etabliert [3].

Beim therapeutischen Management der NAST mit den Hauptzielen Blutdruckkontrolle und Erhalt der Nierenfunktion gibt es grundsätzlich 3 Optionen: (1) Ausreizen der medikamentösen antihypertensiven Therapie, (2) perkutane Katheterrevaskularisation mit Stent oder (3) operative Revaskularisation. Nach einem generellen Konsens, jedoch ohne wirkliche Evidenz, wird empfohlen, Patienten mit anatomisch hochgradiger NAST in speziellen klinischen Settings wie plötzlich einsetzendem fulminantem Lungenödem [15] oder oligo-anurischem ANV [16] einer renalen Revaskularisationstherapie zu unterziehen. Eine operative Sanierung wird nur noch in ausgewählten Fällen wie beispielsweise bei fehlgeschlagener endovaskulärer Revaskularisation oder bei gleichzeitigem operativem Eingriff an der Aorta bevorzugt. Weiters werden auch die Antihypertensiva-refraktäre Hypertonie und eine kontinuierlich schlechter werdende Nierenfunktion als mögliche Indikationen für eine Revaskularisation diskutiert. Evidenz oder klare Leitlinien fehlen jedoch bisher und so beruht die Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisation auf den individuellen Charakteristiken eines Patienten, wie Nierenfunktion, Blutdruckkontrolle, Komorbiditäten und Lebenserwartung [2].

Nach ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions), der größten und qualitativ hochwertigsten, rando-

misierten kontrollierten Studie („randomized controlled trial“ [RCT]) sind die Revaskularisationsergebnisse bei NAST ernüchternd und bieten gegenüber der optimalen medikamentösen Therapie in den bis jetzt analysierten Subgruppen keinen wirklichen Vorteil. In unserer Kasuistik bekommen jedoch die Limitierungen dieser Studie einen besonderen Stellenwert und somit ist die Anwendbarkeit der Resultate auf unser Fallbeispiel begrenzt.

In ASTRAL wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen Unklarheit über den möglichen Benefit einer Revaskularisationstherapie herrschte, sprich: Patienten, die nach Meinung von Klinikern sicher von einer Revaskularisation profitiert hätten, wurden von vornherein ausgeschlossen. 41 % der eingeschlossenen Patienten wiesen nur eine < 70%ige Stenose der Nierenarterien auf und liegen damit deutlich unter dem Stenosegrad des hier präsentierten Patienten. Zudem wurde die Revaskularisationsgruppe entweder mit einem Stent versorgt oder nur mit einer Ballonangioplastie behandelt; die Vergleichbarkeit mit der konservativen Gruppe ist somit limitiert. Eine bereits 1999 in *The Lancet* publizierte Studie unterstreicht die deutliche Überlegenheit von PTA mit Stent im Vergleich zur reinen Ballonangioplastie [17]. Die sich in der Zwischenzeit konstant verbessernden Interventionstechniken sowie die Verwendung hochwertiger Stents sprechen bei sorgfältiger Indikationsstellung, wie in diesem konkreten Fall, für eine endovaskuläre Intervention mit Stentplatzierung.

Hingegen deuten sowohl die bereits eingeschränkte Nierenfunktion mit Entwicklung eines präinterventionellen ANV als auch die unzureichend medikamentös kontrollierbare Hypertonie deutlich in Richtung Pro-Revaskularisation. Beachtenswerterweise zeigte eine Subgruppe in ASTRAL, nämlich das Patientenkollektiv mit einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion (NF) im Jahr vor der Revaskularisation, im 1-Jahres-Follow-up geringere Serum-Kreatininwerte [8]. Dies suggeriert trotz geringer Fallzahl der Gruppe mit einem diskutablen Konfidenzintervall eine Verbesserung der NF durch die Intervention. Ein Erhalt der Organfunktion durch die verbesserte Perfusion ist somit ein durchaus zu erwartender Nutzen der PTA. In Anbetracht der bevorstehenden Bypassoperation ist die eGFR als Repräsentant der Nierenfunktion von immenser Bedeutung. Bei CABG-Patienten gilt die eGFR als einer der potentesten Prädiktoren der operativen Mortalität sowie der durch sie verursachten Komplikationen [18], wie u. a. ein ANV bzw. eine Verschlechterung der NF. Sowohl im unia- als auch im multivariaten (eGFR und Euro Score bzw. eGFR und Alter, Diabetes, vorherige CABG etc.) Modell überzeugte die eGFR als Prognosefaktor für die Kurz- und Langzeitmortalität [19]. Eine „maintain, push and protect“-Strategie hinsichtlich der NF erweist sich trotz fehlender Evidenz jedoch aus klinischer Expertise als durchaus gerechtfertigt.

Ein ernstzunehmendes Risiko für Blutungskomplikationen stellt die durch den Nierenarterienstent benötigte duale Plättchentherapie (ASS + Clopidogrel) dar. Dieses Risiko kann jedoch sehr gut kontrolliert werden, wenn man Clopidogrel 5 Tage vor dem CABG absetzt [20]. Bei Patienten, die in den letzten 4 Wochen einen BMS bzw. einen DES in den letzten 3–6 Monaten erhalten haben, erhöht ein plötzliches Absetzen der dualen Plättchentherapie wesentlich das Risiko einer

Stentthrombose [20]. Daher sollte zumindest mit ASS überbrückt werden [21]. Der zusätzliche Einsatz von LMWH zum Bridging ist umstritten, da der Nutzen des Austausches eines Thrombozytenfunktionshemmers mit einem Antikoagulans bei rezenter Stentimplantation noch unklar ist [21].

In Zukunft wird vor allem wegen der Möglichkeit der renalen Sympathektomie [22], bei der das sympathische Nervengeflecht der Nierenarterien endovaskulär ablatiert wird, eine Reevaluierung des Vorgehens bei Nierenarterienstenosen notwendig werden. Eine Ablation ist zumindest im Bereich der gestenteten Gefäßbereiche nicht möglich. Eine Alternative für die Zukunft könnten Stents aus bioresorbierbarem Material darstellen, sofern diese keine Nachteile bezüglich der Offenheitsrate bringen.

Konklusionen

Das therapeutische Management einer hämodynamisch signifikanten NAST beruht, besonders bei Vorliegen von Komorbiditäten, auf einem multivariablen Entscheidungsmodell und erfordert den Einsatz einer personalisierten Medizin. Dies impliziert ein interdisziplinäres Vorgehen. NAST-PTA mit Stent ist in besonderen Fällen, wie in dem hier beschriebenen, die Therapie der Wahl, wenn die Risikostratifizierung eine positive „risk-benefit ratio“ ergibt. Die aktuelle interventionelle Therapie ist die Ballonangioplastie mit Stentimplantation. In der Entscheidung für oder gegen eine endovaskuläre Revaskularisation ist die enge Zusammenarbeit von Kardiologen und Nephrologen essenziell. Ein durch die duale Plättchentherapie perioperativ erhöhtes Blutungsrisiko wurde in Kauf genommen, um die bei der OP durch die NAST besonders gefährdete Niere besser zu schützen und das kardiovaskuläre Risikoprofil zu minimieren. Daher empfiehlt sich in diesem Setting die PTA mit Stent vor der CABG-OP.

Literatur:

1. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443–51.
2. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment

of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.

3. Mahfoud F, Noory E, Bohm M, et al. [Revascularization of renal artery stenosis – state of the art]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 2505–10.
4. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431–42.
5. Wenzel R. Hypertensive Notfälle und Nierenarterienstenose. *J Hypertonie* 2011; 15: 24–30.
6. Neymark E, LaBerge JM, Hirose R, et al. Arteriographic detection of renovascular disease in potential renal donors: incidence and effect on donor surgery. *Radiology* 2000; 214: 755–60.
7. Kalra PA, Guo H, Gilbertson DT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in the United States. *Kidney Int* 2010; 77: 37–43.
8. Ritchie J, Chrysoschou C, Kalra PA. Contemporary management of atherosclerotic renovascular disease: before and after ASTRAL. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 457–67.
9. Safian RD, Madder RD. Refining the approach to renal artery revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 161–74.
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007; 16: 135–232.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18: 308–47.
12. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17.
13. Chrysoschou C, Kalra PA. Current management of atherosclerotic renovascular disease – what have we learned from ASTRAL? *Nephron Clin Pract* 2010; 115: c73–c81.
14. Zeller T, Bonvini RF, Sixt S. Color-coded duplex ultrasound for diagnosis of renal artery stenosis and as follow-up examination after revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 995–9.
15. Messina LM, Zelenock GB, Yao KA, et al. Renal revascularization for recurrent pulmonary edema in patients with poorly controlled hypertension and renal insufficiency: a distinct subgroup of patients with arteriosclerotic renal artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1992; 15: 73–80.
16. Chrysoschou C, Sinha S, Chalmers N, et al. Anuric acute renal failure and pulmonary oedema: A case for urgent action. *Int J Cardiol* 2009; 132: E31–E33.
17. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 282–6.
18. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass grafting: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006; 113: 1063–70.
19. Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation* 2006; 113: 1056–62.
20. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, et al. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2009; 25: 683–9.
21. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 334–40.
22. Weber T, Zweiker R, Watschinger B, et al. Clinical application of interventional Renal Sympathetic Denervation – Recommendations of the Austrian Society of Hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 789–98.

Korrespondenzadresse:

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

Die ÖGH veranstaltet zusammen mit der Medizinischen Universität Graz am 19. Juni 2013 im Kunsthaus Graz die 30. Hochdruckakademie, Beginn ist um 19 Uhr. Gleichzeitig damit findet für Ordinationspersonal bzw. medizinische Fachkräfte ein Workshop zum Thema „Vorbild herz.leben – Können Hypertoniker ihr Schicksal selbst in die Hand nehmen?“ statt.

Anmeldung über www.hochdruckliga.at oder Takeda Pharma, Tel.: 01/ 5244064-311



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Durch meine Brille: Kongresssaison



J. Slany

Eigentlich ist das ganze Jahr über Kongresssaison. Das Hauptereignis für Hochdruckinteressierte ist die Jahrestagung der ESH, die alternierend in Mailand, dem Mekka der Hypertensiologie, und in wechselnden europäischen Hauptstädten stattfindet. Nicht zufällig in Messepalästen. Demnächst geht es wieder los. Da werden die Superexperten wie gehabt im sportlichen Sprint von einem Saal zum nächsten hecheln, um halbwegs rechtzeitig einen ihrer dutzend Vorträge/Vorsitze zu erreichen. Zugegeben, die meisten sind bemüht, nur handfeste Evidenz zu verbreiten, ihnen schenke ich mein volles Vertrauen. Vorsichtig bin ich bei den Vielrednern wie Prof. M., zugegeben die Kompetenz und Seriosität in Person und begabt mit hinreißender Rhetorik, die 50 Publikationen und mehr pro Jahr in Topjournals publizieren. Ihre Folien sind perfekt gestylt; von der jeweiligen Pharmafirma zur Verfügung gestellt; wer so gefragt ist, wird selbst bei einem 48-Stunden-Arbeitstag kaum Zeit für selbst entworfene haben. Die Vorzüge des vorgestellten Medikaments sind erstaunlich. Ich würde mich selbstverständlich nie erdreisten, an der Expertise führender europäischer Hypertensiologen zu zweifeln, eher an deren jeweiliger Perspektive. Manchmal frage ich mich, ob mein Misstrauen Hinweis auf eine beginnende oder auch schon fortgeschrittene Altersparanoia ist. Sicherheits halber verstaue ich alle Hochglanzbroschüren mit den Folien der Satellitensymposien in meine immer prallere Kongress tasche und deponiere sie vor der Heimreise im Papierkorb meines Hotels.

Was lässt sich die Industrie den Auftritt der Kapazunder wohl kosten? Das ist in Europa ein gut gehütetes Geheimnis. Da sind uns die Amis voraus. Dort gibt es garstige Journalisten, zum Beispiel die „investigative journalism group“ ProPublica, die auf ihrer Plattform Dollars for Docs (<http://projects.propublica.org/docdollars/>) die Spitzenverdiener und ihre Honorare veröffentlichen. Heuer listen sie 22 Kollegen (nur eine Kollegin ist dabei) auf, die von der Industrie für Beratung und Vorträge seit 2009 mehr als US\$ 500.000 erhalten haben. Bei solchen Beträgen lässt sich eine gewisse Trübung des Blicks nicht 100%ig ausschließen. An der Spitze steht ein Psychiater mit > 1 Million Dollar. Hypertensiologen indessen sind keine dabei. Die Vielredner und Megapublizierer sind schließlich mehrheitlich in Europa, genauer gesagt in Italien, zuhause.

Die Hauptvorlesungen sind meist ok, wenngleich nicht immer am allerletzten Stand, aber wer hat schon Zeit, alle Publikati-

onen nicht nur zu lesen, sondern sie auch zu verinnerlichen? In den Pausen kann ich an den Ständen mein Wissen entweder durch „Fernerliefen-Experten“ ergänzen, die mit Verve die Vorzüge der Substanz X preisen. Es gibt auch die Möglichkeit, seine Kenntnisse in einem Quiz unter Beweis zu stellen. Präparat Wirktimer® hat in der Studie LIVEFOREVER die Gesamtmortalität um 100 % gesenkt. Wer es nicht glaubt, muss eben auch das Kleingedruckte lesen, findet sich unter Methoden und „Patientenmaterial“. Waren halt wenige, recht gesunde jüngere Personen, deren Follow-up rechtzeitig beendet wurde. Wenn ich die Quizfragen richtig ankreuze, erhalte ich ein nettes Gadget. Früher waren sie als Mitbringsel für Mitarbeiter geeignet. Heutzutage geht es bescheidener zu, aber für kleine Enkelkinder ist meistens etwas Geeignetes dabei.

Dann gibt es da noch die tausenden Vorträge und Posters. Die 20–30 wirklich interessanten zu entdecken, könnte einer der Reize der Tagung sein. Ich muss gestehen, dass es mir noch nie gelungen ist; nach den ersten 2–3 Dutzend überfallen mich regelmäßige Depressionen.

Hand aufs Herz – es ist nicht leicht, bei diesen Monsterkongressen die Spreu vom Weizen zu trennen. Wie so oft im Leben wäre weniger mehr. Trotzdem ist der Besuch alle 2–3 Jahre wichtig. Nicht nur für Jungforscher, die ihre Arbeit dort international präsentieren können. Trends werden sichtbar (meine Prophezeiung für heuer sind mehr als 100 Referate und Posters über unseren neuen Hype, die resistente Hypertonie), Schwächen bekannter Studien mitunter aufgedeckt, Ideen kreiert, alte Freundschaften erneuert, neue begründet. Es sollen dort bei einem Glas Prosecco auch schon Grundsteine für eine fruchtbare Zusammenarbeit gelegt worden sein.

Fazit: Einmal in der Zeit ist der Besuch von Großkongressen nützlich, kleinere bringen meistens mehr. Kritische Einstellung ist in jedem Fall gefordert.

Korrespondenzadresse:

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

Aktueller Kurzkommmentar: Was ist eine gute Blutdruckeinstellung?

J. Slany

Aktuelle Leitlinien empfehlen für das Gros der Patienten eine Blutdruckeinstellung auf $< 140/90$ mmHg. Was bedeutet das angesichts schwankender Blutdruckwerte? Müssen alle Messwerte eines Patienten stets im Zielbereich liegen oder genügt es zu einem bestimmten Prozentsatz? Zählt der Durchschnittswert mehrerer und wenn, wie vieler Messungen? Die Internationalen Leitlinien geben auf diese Fragen keine Antwort. Die Leitlinien der ÖGH empfehlen seit 2004 [1] für Selbstmessung, dass nicht mehr als 7 von 30 Messungen über dem Grenzwert von $135/85$ mmHg liegen sollen, ohne eine Evidenz für diese Empfehlung bereit zu stellen.

Zwei *Post-hoc*-Analysen von randomisierten kontrollierten Megastudien zeigen Lösungsansätze: Eine der zahlreichen Nachanalysen der INVEST-Studie erhob Ereignisraten in Abhängigkeit von der Häufigkeit, mit der der Blutdruck bei Kontrollen im Zielbereich lag ($< 140/80$ mmHg) [2]. In dieser Studie wurden 22.576 Patienten mit chronischer KHK und Hypertonie zu 2 verschiedenen Therapiearmen randomisiert. Die Ergebnisse (erzielte Blutdruckeinstellung, Rate des primären Endpunkts [EP] und der sekundären EP) waren in beiden Gruppen weitgehend gleich, sodass eine gemeinsame Auswertung der Daten möglich war. Der gemittelte Blutdruck während der Beobachtungszeit betrug $155/86$, $142/81$, $133/78$ bzw. $125/76$ mmHg in den Patientenkollektiven mit $< 25\%$, ≥ 25 bis $< 50\%$, ≥ 50 bis $< 75\%$ und $\geq 75\%$ der Messungen im Zielbereich. Je häufiger der Blutdruck im Zielbereich lag, umso seltener wurden primäre und sekundäre Endpunkte beobachtet.

Das traf am deutlichsten für das Risiko eines Schlaganfalles zu, während die Risiken für den primären EP und für Herzinfarkt sich in den 3 besseren Therapiegruppen nur wenig unterschieden. Erwartungsgemäß fand sich eine enge Beziehung zwischen dem durchschnittlichen Blutdruck und der Häufigkeit kontrollierter Druckwerte. Eine Risikoreduktion ließ sich jedoch sowohl für die Durchschnittswerte des Blutdrucks als auch, davon unabhängig, für den Anteil der Messwerte $< 140/90$ mmHg nachweisen.

In ganz ähnlicher Weise wurde die ONTARGET-Studie einer *Post-hoc*-Analyse unterzogen [3]. In ONTARGET wurden

25.620 Hochrisikopatienten zu Ramipril, Telmisartan oder deren Kombination randomisiert. Die 3 Gruppen unterschieden sich nicht im primären EP. 12.554 Patienten mit mindestens 7 Kontrollen vor einem Ereignis wurden wie in INVEST in 4 Gruppen unterteilt: solche mit $< 25\%$, mit 25–49 %, mit 50–74 % und mit $\geq 75\%$ der Kontrollmessungen im Zielbereich von $< 140/90$ mmHg. Die Durchschnittswerte der Gruppen betrugen $154/84$, $144/80$, $135/75$ bzw. $125/73$ mmHg.

Nach statistischer Korrektur von klinischen und demographischen Variablen fand sich mit zunehmender Häufigkeit der Zielwerterreichung eine progrediente Abnahme von Schlaganfall und kombinierten kardiovaskulären Ereignissen. Die Ereignisraten in den beiden Gruppen, die bei mehr als der Hälfte bzw. $\frac{3}{4}$ der Messungen im Zielbereich lagen, unterschieden sich nur marginal.

Bemerkenswert sind zunächst die nahezu identischen Ergebnisse beider Studien. In beiden wurden zahlreiche Variablen wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Ausgangsblutdruck etc. statistisch berücksichtigt. Je konstanter die Blutdruckwerte im Zielbereich lagen, umso geringer war das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Lagen $> \frac{3}{4}$ aller Messungen im Zielbereich, wurde ein durchschnittlicher systolischer Blutdruck von 125 mmHg erreicht.

Wenngleich *Post-hoc*-Analysen mit Zurückhaltung interpretiert werden müssen, lassen sich – auch in Zusammenschau mit rezenten Therapiestudien – Rückschlüsse auf die Frage einer guten Blutdruckeinstellung ziehen. Die Ereignisraten waren in Übereinstimmung mit der ACCORD-Studie [4] und Sekundäranalysen weiterer Therapiestudien [5] bei durchschnittlicher Drucksenkung < 125 mmHg nicht signifikant geringer als bei Einstellungen zwischen 130 und 140 mmHg systolisch, ausgenommen für das Risiko von Schlaganfall.

Somit kann für die Praxis gefolgert werden, dass eine Blutdruckeinstellung dann gut ist, wenn mindestens die Hälfte, besser $> \frac{3}{4}$ aller Blutdruckwerte im Zielbereich liegen. Dieser ist für die Mehrzahl der Patienten bei Praxismessungen mit $< 140/90$, für Selbstmessung mit $< 135/85$ mmHg definiert [6, 7].

Current Brief Comment: What Is Good Blood Pressure Control?

J. Slany

Current guidelines recommend blood pressure control < 140/90 mmHg for the majority of patients. But what does that mean in face of swaying values? Have all readings to be below that target or does a certain percentage suffice? Is it the mean of several measurements and, if so, how many are mandatory? International guidelines provide no answer. Since 2004, the guidelines of the Austrian Society of Hypertension [1] have advocated that no more than 7 out of 30 self-measurements should exceed 135/85 mmHg without offering scientific evidence.

Two *post-hoc* analyses of large randomized controlled trials now offer some evidence: one of many secondary analyses of the INVEST trial compared event rates in relation to the frequency of blood pressure readings < 140/90 mmHg during the study [2]. This trial randomized 22,576 patients with chronic coronary heart disease and hypertension to 2 different treatment regimens. A conjoint analysis of all patient data was possible due to equal results in both groups (achieved blood pressure, rate of primary and secondary endpoints). The mean in study blood pressure was 155/86, 142/81, 133/78, and 125/76 mmHg, respectively, in the cohorts with < 25 %, ≥ 25 to < 50 %, ≥ 50 to < 75 %, and ≥ 75 % of the measurements within target range. The more frequently blood pressure was controlled, the less frequently primary and secondary endpoints occurred.

This applied foremost to the risk of stroke, whereas the risks for the composite primary endpoint and for myocardial infarction showed little difference among the 3 better groups. As may be expected, a tight relationship could be shown between mean blood pressure values and frequency of achieved target values. However, risk reduction was related independently to mean blood pressure and to the percentage of readings < 140/90 mmHg.

The ONTARGET trial underwent a very similar *post-hoc* analysis [3]. In this trial, 25,620 high-risk patients were randomized either to ramipril, telmisartan, or both. The 3 groups did not differ in the primary endpoint. 12,554 patients with at least 7 control visits before an event were allocated to 4 groups (like those in the INVEST trial): those with < 25 %, 25–49 %, 50–74 %, and ≥ 75 % of readings within the target range of < 140/90 mmHg. Average blood pressure values in these groups were 154/84, 144/80, 135/75, and 125/73 mmHg, respectively.

After statistical adjustment for clinical and demographic variables, a progressive reduction of stroke and combined cardiovascular events was evident with increasingly frequent attain-

ment of target values. Event rates in both groups with more than half of the readings below target differed only marginally.

Of note are the nearly identical findings in both studies. In both, numerous variables like age, sex, comorbidities, baseline blood pressure et cetera were adjusted for. The more constant blood pressure was controlled the less frequent was the risk of cardiovascular events. With > ¾ of all measurements in the target range systolic blood pressure averaged 125 mmHg.

Even though *post-hoc* analyses have to be interpreted with caution, in conjunction with recent treatment trials conclusions concerning good blood pressure control may be drawn. In accordance with the ACCORD trial [4] and secondary analyses of further treatment studies [5] event rates are not significantly reduced by lowering systolic blood pressure < 125 mmHg compared to values between 130 and 140 mmHg except for the risk of stroke.

Hence, in daily practice good blood pressure control means that at least half but rather > ¾ of all measurements should lie in the target range. It is defined for the majority of patients as < 140/90 mmHg for office measurement and < 135/85 mmHg for self-measurement [6, 7].

Literatur / References:

1. Hitzenberger G, Magometchnigg D, Mayer G, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2004 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. J Hypertonie 2004; 8; 7–11.
2. Mancia G, Messerli F, Bakris G, et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the international Verapamil SR-Trandolapril Study. Hypertension 2007; 50: 299–305.
3. Mancia G, Schumacher H, Redon J, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation 2011; 124: 1727–36.
4. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575–85.
5. Slany J. J-Kurve. Wann wird die Blutdrucksenkung zur Gefahr? Internist 2013; 54: 376–382.
6. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al.; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 2008; 26: 1505–26.
7. Zweiker R, Slany J. Zeitgemäße Hochdruckdiagnose I: Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring. J Hypertonie 2012; 16: 18–24.

Korrespondenzadresse / Correspondence to:

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

Neuerungen zum Antikorruptionsstrafrecht

M. Ploier

Mit 01.01.2013 ist eine weitere Novelle des Antikorruptionsstrafrechts in Kraft getreten. Durch diese wurden sowohl der Begriff des „Amtsträgers“, für den wesentlich strengere Bestimmungen gelten als für Nichtamtsträger, erweitert, als auch neue Straftatbestände geschaffen. Bedeutung der Novelle für im Gesundheitswesen tätige Personen besteht insofern, als nun sämtliche Mitarbeiter eines rechnungshofgeprüften Unternehmens ebenfalls als Amtsträger gelten (können).

Zu Beginn 2008 stellte das Strafgesetzbuch (StGB) erstmals auch die Geschenkkannahme und Bestechung in der Privatwirtschaft unter Strafrechtssanktion. Derartige Bestimmungen existierten vor diesem Zeitpunkt bereits für Bedienstete des öffentlich-rechtlichen Bereiches. Diese bestehenden Bestimmungen wurden im Zuge der Einführung des so genannten „Antikorruptionsstrafrechts“ weiter verschärft. Mit 8. Juli 2009 wurde dieses Antikorruptionsstrafrecht novelliert, um bestehende Unklarheiten zu bereinigen, was jedoch nicht zur Gänze erfüllt worden ist. Auch die zweite Novelle, die nun mit 01.01.2013 in Kraft getreten ist, hat keine vollständige Klarheit gebracht.

■ Rechtsgrundlagen

Als „Amtsträger“ gilt nunmehr jede Person, die als Organ eines Unternehmens oder aufgrund eines Dienstverhältnisses zu einem Unternehmen tätig ist, an welchem eine oder mehrere in- oder ausländische Gebietskörperschaften unmittelbar oder mittelbar mit zumindest 50 % des Stamm-, Grund- oder Eigenkapitals beteiligt ist oder sind. Auf jeden Fall erfasst sollen sämtliche Organmitglieder oder Bedienstete von Unternehmen sein, die einer Überprüfung durch den Rechnungshof oder durch gleichartige inländische, ausländische oder internationale Institutionen oder Länder unterliegen. Wesentlich ist, dass vom Amtsträgerbegriff sämtliche Hierarchieebenen erfasst sind.

Die einzelnen Straftatbestände gliedern sich nun in Hinblick auf Amtsträger in „Bestechung“, „Bestechlichkeit“, „Vorteilsannahme“, „Vorteilszuwendung“, „Vorteilsannahme zur Beeinflussung“, „Vorteilszuwendung zur Beeinflussung“ und „verbotene Intervention“.

Durch diese neuen Regelungen ist es Amtsträgern jedenfalls untersagt, einen Vorteil für die Vornahme einer – sowohl pflichtgemäßen als auch pflichtwidrigen – Handlung zu fordern.

Sofern ein solcher Vorteil nicht vom Amtsträger selbst gefordert wird, darf diesem jedoch für die pflichtgemäße Ausübung seiner Tätigkeit ein laut Gesetz „nicht ungebührlicher Vorteil“ gewährt werden. Das Gesetz zählt zwar auf, was unter einem solchen nicht ungebührlichen Vorteil zu verstehen ist, diese Aufzählung ist jedoch meines Erachtens für die Anwender in der Praxis keinesfalls eindeutig, weshalb derzeit

eine große Unsicherheit dahingehend besteht, ob eine Einladung zu einem Kaffee noch zulässig ist oder nicht.

Keine ungebührlichen Vorteile sind nach dieser Gesetzesbestimmung Vorteile,

- deren Annahme gesetzlich erlaubt ist oder
- solche, die im Rahmen von Veranstaltungen gewährt werden, an deren Teilnahme ein amtlich oder sachlich gerechtfertigtes Interesse besteht, sowie
- Vorteile für gemeinnützige Zwecke, wenn der Amtsträger hierauf keinen bestimmenden Einfluss ausübt, bzw.
- Vorteile in Form von orts- oder landesüblichen Aufmerksamkeiten geringen Werts, wenn die Tat nicht gewerbsmäßig begangen wird.

Neu durch die Novelle ist auch, dass Strafbarkeit auch dann gegeben sein kann, wenn ein Amtsträger in seiner zukünftigen Tätigkeit beeinflusst werden soll. Dieser Tatbestand kann nur dann erfüllt sein, wenn es der Amtsträger bzw. dessen Gegenüber ernsthaft für möglich hält, dass der Amtsträger innerhalb seines Zuständigkeitsbereichs in irgendeiner Form für diejenige Person, von der er einen Vorteil fordert, annimmt oder sich diesen versprechen lässt, in Wahrnehmung seiner Aufgaben tätig werden könnte. Vorsicht ist bei dieser Beeinflussungsbestimmung insofern geboten, als darunter auch Einladungen zu Kultur-, Sport- oder Fortbildungsveranstaltungen, Essens- und Urlaubseinladungen fallen können. Strafbarkeit soll allerdings dann nicht gegeben sein, wenn diese gesellschaftlich üblich sind, auf gegenseitiger Freundschaft basieren oder der Repräsentation dienen.

Strafbar aufgrund des Straftatbestandes der „Verbotenen Intervention“ ist nunmehr auch, wenn ein ungebührlicher Einfluss auf die Entscheidungsfindung eines Amtsträgers genommen wird. Von einem ungebührlichen Einfluss ist dann auszugehen, wenn es sich um eine pflichtwidrige Vornahme oder Unterlassung eines Amtsgeschäftes handelt.

Für das Gesundheitswesen bedeutet diese neue Definition des Amtsträgerbegriffes, dass der Großteil der Personen, die in einer Krankenanstalt beschäftigt sind, als Amtsträger gelten und daher den strengeren Bestimmungen unterliegen als Personen, die in einem „privaten Unternehmen“ tätig sind. Es ist daher anzuraten, dass bei Geschäftskontakten genau geprüft und überlegt wird, welche Handlungen angemessen und zulässig sind. Als Faustregel kann dabei gelten: Wenn Sie bereits Zweifel an der Zulässigkeit haben, dann ist von der Annahme eines solchen „Vorteils“ generell abzuraten.

■ Wer finanziert zukünftig die Teilnahme an Medizinkongressen?

Durch die Neuerung der Strafbestimmungen stellt sich nunmehr neuerlich die Frage, ob es auch weiterhin zulässig ist, dass Fortbildungsveranstaltungen von Pharmaunternehmen finanziert werden.

Was Veranstaltungen betrifft, sind nach den Gesetzesmaterialien Eintritts- bzw. Teilnahmegebühren oder Kosten für Nächtigung und Verpflegung bei mehrtägigen Veranstaltungen von der Ausnahmebestimmung erfasst und fallen somit grundsätzlich – sofern die unten angeführten Voraussetzungen eingehalten werden – nicht in den Bereich der Strafbarkeit. Als Beispiel für nicht erlaubte Vorteile nennen die Gesetzesmaterialien ausdrücklich zur Übernahme der Reisekosten für die Dauer des Kongresses hinzukommende Leistungen, wie z. B. einen Wochenendaufenthalt im Anschluss an die Tagung oder Veranstaltung sowie die Übernahme von Kosten für Begleitpersonen.

Gesondert soll nach den Gesetzesmaterialien ein Sachverhalt beurteilt werden, in welchem ein Amtsträger zu einer Informationsveranstaltung eingeladen wird, um dort vorzutragen, wobei er angemessen entlohnt wird und eine Essensleistung erhält. Hier soll keine Strafbarkeit in Bezug auf Geben und Annehmen des Essens angenommen werden, weil der Leistung des Gebers eine Gegenleistung des Amtsträgers, nämlich Vorbereitung und Abhaltung des Vortrages, gegenübersteht.

Nach den Bestimmungen des Antikorruptionsstrafrechts ist die Finanzierung von Medizinkongressen und Fortbildungsveranstaltungen als Veranstalter unproblematisch, wenn ausschließlich die Wissensvermittlung im Vordergrund steht und z. B. von keinem der teilnehmenden Ärzte eine Teilnahmegebühr eingefordert wird. Anders ist die Sache jedoch zu beurteilen, wenn ein Pharmaunternehmen die Teilnahmegebühren der Ärzte übernimmt, diese persönlich einlädt, die Reise- und Unterkunftskosten übernimmt, ohne dafür eine entsprechende Gegenleistung wie z. B. einen Vortrag dieses Arztes im Rahmen des Kongresses zu erhalten.

Es gilt daher auch weiterhin die bereits mit Einführung der Antikorruptionsbestimmungen eingeführte Praxis, dass Einladungen zu solchen Kongressen nicht an eine einzelne Person verschickt werden sollen, sondern an den Dienstgeber bzw. die jeweilige Krankenhausabteilung. Dadurch kann das Krankenhaus entscheiden, welche Person an dem Kongress teilnehmen darf. Die diversen Verhaltenskodizes der ÖÄK, Medizinischen Universitäten, Pharmig und Austromed bzw. einzelner Krankenhäuser sehen daher sinngemäß vor, dass

- die Geschenkannahme durch einen bestimmten Mitarbeiter generell unzulässig ist. Zulässig sind daher ausschließlich Einladungen, Geschenke etc. an das Unternehmen.
- sich Mitarbeiter verpflichten, eine an sie konkret gerichtete oder versprochene Schenkung, Einladung oder sonstige Vorteile grundsätzlich abzulehnen. Die Vorteilsgeber bzw. Firmen sind diesbezüglich an den Dienstgeber zu verweisen.
- Mitarbeiter, die Einladungen zu Kongressen erhalten, bei welchen die Reisekosten der Teilnehmer von einer Firma getragen werden und keine Vortragstätigkeit vereinbart und kein Tagungsvorsitz übernommen wurde, diese ablehnen.

Die Firma ist darauf hinzuweisen, die Einladung an den Krankenanstaltenträger bzw. die jeweilige Klinik zu richten.

Werden die Einladungen an die Abteilung bzw. den Dienstgeber gerichtet, legt diese(r) in weiterer Folge fest, welche Mitarbeiter an dem Kongress teilnehmen.

- Im Fall der Übernahme einer Vortragstätigkeit bzw. persönlichen Einladung zur Haltung eines Vortrages, die anfallenden Reisekosten im Rahmen der Honorarleistung für die Vortragstätigkeit abgedeckt werden bzw. die Übernahme der Reisekosten durch die Firma gerechtfertigt ist, kann die konkrete Einladung vom betroffenen Mitarbeiter angenommen werden. Zu beachten ist auch hier, dass eine Verhältnismäßigkeit bezüglich der Dauer des Kongresses und der übernommenen Reisekosten gegeben sein muss.
- Die Annahme von Essenseinladungen ist nur dann zulässig, wenn sie auf das Pflegen freundschaftlicher Kontakte gerichtet sind, die in der Regel auch unter dem Aspekt der Gegenseitigkeit stattfinden.

Essenseinladungen an eine bestimmte Person, die ausschließlich im Hinblick auf den beruflichen Kontakt erfolgen, dürfen nicht angenommen werden.

Quintessenz all dieser Kodizes betreffend Kongressfinanzierung ist somit, dass der Transfer von Wissen sowie die Weiterentwicklung medizinischer Forschung nicht gehemmt werden sollen. Auch dem Gesetzgeber ist selbstverständlich bewusst, dass die medizinische Forschung ohne entsprechende Sponsorgelder nicht möglich ist und diese Sponsorgelder selbstverständlich an eine entsprechende Gegenleistung geknüpft sind. Grundsätzlich weiterhin finanziert werden soll daher die Förderung von wissenschaftlichen Zielen, Zwecken und Fortbildungen im gesetzlich zulässigen Rahmen, wobei durch den Erlass der Verhaltenskodizes entsprechende Transparenz geschaffen werden soll. Für Bedienstete einer Krankenanstalt bzw. Ärzte, die in einem öffentlich-rechtlichen Dienstverhältnis stehen, gilt somit, dass die Einladung zu Kongressen bzw. die Übernahme der Reisekosten – sofern diese nicht ohnedies vom Arbeitgeber übernommen werden – dann zulässig ist, wenn die Einladung entweder direkt an den Arbeitgeber gerichtet wird und dieser dann nominiert, welcher Arzt an dem Kongress teilnehmen darf, oder aber eine Einladung zu einer Vortragstätigkeit persönlich erfolgt und das Honorar dafür angemessen ist.

Abschließend bleibt jedoch noch festzuhalten, dass derzeit – soweit überblickbar – noch keine höchstgerichtliche Rechtsprechung zu den neuen Antikorruptionsbestimmungen in Hinblick auf die genannten Verhaltenskodizes existiert. Es kann daher derzeit nicht abschließend beurteilt werden, ob die von den Interessenvertretungen entwickelten Grundsätze in Bezug auf Kongressfinanzierung auch vom Höchstgericht als zulässig und demnach straffrei angesehen werden würden.

Korrespondenzadresse:

RA Dr. Monika Ploier

Kanzlei CMS Reich-Rohrwig Hainz – Rechtsanwälte GmbH
A-1010 Wien, Gauermannngasse 2, E-Mail:
monika.ploier@cms-rrh.com

Hypertension News-Screen

S. Horn

■ Blood Pressure Targets Recommended by Guidelines and Incidence of Cardiovascular and Renal Events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)

Mancia G, et al. *Circulation* 2011; 124: 1727–36.

Abstract

Background: Hypertension treatment guidelines recommend that blood pressure (BP) be lowered to < 140/90 mmHg, but that a reduction to < 130/80 mmHg be adopted in patients at high cardiovascular (CV) risk. We investigated the CV and renal benefits associated with these BP targets in the high-CV-risk population of the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET).

Methods and Results: Patients were divided into 4 groups according to the proportion of in-treatment visits before the occurrence of an event (< 25 % – > 75 %) in which BP was reduced to < 140/90 or < 130/80 mmHg. After adjustment for demographic and clinical variables, a progressive increase in the proportion of visits in which BP was reduced to < 140/90 or < 130/80 mmHg was associated with a progressive reduction in the risk of stroke, new onset of microalbuminuria or macroalbuminuria, and return to normoalbuminuria in albuminuric patients. An increased frequency of BP control to either target did not have any consistent effect on the adjusted risk of myocardial infarction and heart failure. The adjusted risk of CV events was reduced by increasing the frequency of BP control to < 140/90 mmHg, but not to < 130/80 mmHg. Similar findings were obtained for the achievement of the BP target in the visit preceding a CV event.

Conclusion: The more frequent achievement of the BP targets recommended by guidelines led to cerebrovascular and renal protection, but did not increase cardiac protection. Overall, CV protection was favorably affected by the less tight but not by the tighter BP target. Clinical Trial Registration-URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00153101.

The lower the better?

Schon seit den 1970er-Jahren wird von kritischen Stimmen eine J-Kurve zwischen systolischem bzw. diastolischem Blutdruck und Outcome-Parametern diskutiert. Ein zu niedriger Blutdruck könnte vor allem über Verminderung der kardialen Perfusion zu einem gehäuftem Auftreten von kardialen Ereignissen führen.

Andererseits wird – auch in den Guidelines – vor allem bei Hochrisikopatienten eine strikte Blutdruckkontrolle empfohlen.

Interessant hierzu ist eine *Post-hoc*-Analyse der ONTARGET- (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial-) Studie von Mancia et al. Patienten der ONTARGET-Studie hatten entweder eine KHK, PAVK oder eine andere vaskuläre Vorerkrankung in der Anamnese oder litten unter einem Diabetes mellitus mit Endorganschäden.

Die „Mutterstudie“ untersuchte den Einfluss von Telmisartan, Ramipril oder der Kombination beider Substanzen auf kardiovaskuläre Ereignisse. In der *Post-hoc*-Analyse wurden alle Patienten in 4 Gruppen unterteilt, und zwar nach der Anzahl der erreichten Blutdruckwerte bei mindestens 7 Studienvisiten – je nachdem, ob < 25 %, 25–49 %, 50–74 % und > 75 % der gemessenen Werte entweder < 140/90 mmHg oder < 130/80 mmHg waren.

Der primäre Endpunkt bestand aus einem Composite aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Sekundäre Endpunkte waren ein Composite aus kardiovaskulären Ereignissen, einzelnen kardiovaskulären Ereignissen und renalen Ereignissen, wie Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, Verdoppelung des Serum-Kreatinins, neu aufgetretener Mikro- oder Makroalbuminurie oder Verschwinden einer bestehenden Albuminurie.

Bei einem Zielblutdruck von < 140/90 mmHg war die Intensität der Blutdruckkontrolle invers mit der Inzidenz des primären Endpunktes und dem Auftreten eines Schlaganfalls assoziiert. Das galt nicht für den Myokardinfarkt. Hier ist eine Senkung der Inzidenz nur in der Gruppe mit der intensivsten Kontrolle zu sehen. Nach Adjustierung für Baselineparameter blieb der positive Einfluss der intensiven Blutdruckkontrolle auf das Auftreten eines Schlaganfalls bestehen.

Bei einem Zielblutdruck von < 130/80 mmHg reduzierte eine intensivere Blutdruckkontrolle die Inzidenz des primären Endpunktes und ganz besonders das Auftreten eines Schlaganfalls. Das galt nicht für den Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz. Nach Adjustierung für Baselineparameter blieb der positive Einfluss der intensiven Blutdruckkontrolle auf das Auftreten eines Schlaganfalls bestehen. Für andere kardiovaskuläre Ereignisse war der Trend nicht mehr sichtbar.

Eine zeitabhängige Analyse, die den Zusammenhang zwischen aufgetretenen Endpunkten und dem zuletzt gemessenen Blutdruckwert unmittelbar vor dem Ereignis untersuchte, fand eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes sowie von Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod, wenn der Blutdruckwert < 140/90 mmHg lag. Dies konnte nicht für den Myokardinfarkt gezeigt werden, ebenso zeigte eine weitere Blutdrucksenkung auf < 130/80 mmHg keinen Benefit bezüglich des Auftretens eines Myokardinfarktes.

Alle renalen Endpunkte konnten durch striktere Blutdruckeinstellung reduziert werden. Dies galt für die Gruppen mit Zielwerten sowohl $< 140/90$ als auch $< 130/80$ mmHg. Nach Adjustierung für Baselineparameter blieb dieser Einfluss bestehen, außer bei der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und bei der Verdoppelung des Serum-Kreatinins. Die Gruppe mit dem Zielblutdruck von $< 130/80$ mmHg schnitt vor allem in Bezug auf das Ausmaß der Proteinurie günstig ab.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser *Post-hoc*-Analyse ableiten, dass nicht alle Organe gleichermaßen auf die Senkung des Blutdruckes reagieren. Während Hirn und Nieren offensichtlich von strengerer Kontrolle und niedrigeren Zielwerten profitieren, ist das beim Herz nicht der Fall. Erklären lässt sich das durch die Beobachtung, dass bei einem Herz mit Linksventrikelhypertrophie ein diastolischer Blutdruck < 90 mmHg mit einer reduzierten Koronarperfusion einhergeht. Eine J-Kurve

– also eine Zunahme kardialer Ereignisse durch niedrigere Blutdruckwerte – konnte allerdings in dieser Studie nicht gefunden werden: Eine weitere Senkung auf $< 130/80$ mmHg zeigte nur keinen weiteren Benefit für die Verhinderung von Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz.

Für die Praxis lässt sich ableiten, dass sich eine stabile Blutdruckeinstellung, d. h. > 75 % der gemessenen Werte $< 140/90$ mmHg, günstig auf kardiovaskuläre Endpunkte auswirkt. Eine weitere Senkung auf $< 130/80$ mmHg reduziert das Auftreten von kardialen Endpunkten nicht zusätzlich.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Sabine Horn
Klinische Abteilung für Nephrologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz
Auenbruggerplatz 27
E-Mail: sabine.horn@medunigraz.at

Concor®
Bisoprolol

Concor® COR
Bisoprolol

Concor® plus
Bisoprolol-HCTZ

Hypertonie
KHK (Angina pectoris)
Chronische Herzinsuffizienz

Die Perspektive fürs Herz

CO-11/10-CMC-23-D * Quellen: Willenheimer R, Erdmann E. Eur Heart J Suppl. 2009;11:A1-2. Cruickshank JM, Int J Cardiol. 2007;120:10-27. Fachkurzinformation siehe Seite 89 und 90

Concor® – Kardioprotektion
durch effektive Blutdruck- und
Herzfrequenzsenkung

IMPRESSUM

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Hypertensiologie

www.hochdruckliga.at

Chief Editor:

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

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

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

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

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

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

Verlagsort: 3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift
zur Information und Weiterbildung, Veröf-
fentlichung von wissenschaftlichen Original-
arbeiten sowie einschlägigen Berichten aus
dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrags 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 leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



WORKSHOP

SPEZIELL AUCH FÜR
ALLGEMEINMEDIZINER!

DER AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



WORKSHOPS IN KLEINGRUPPEN

Diagnostik in der Herzinsuffizienz

OA Dr. Christian Ebner (Linz)

Medikamentöse Therapie in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Richard Pacher (Wien)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 5. Oktober 2013
Vista3 in Wien



ANMELDUNG: medCongress, Gabriele Rech, 2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1
Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99, E-mail: office@medcongress.at, www.medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos. Anmeldung per Mail an office@medcongress.at.

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.

Hypertension News-Screen

H. Rüdiger

■ Occupational Status Moderates the Association Between Current Perceived Stress and High Blood Pressure Evidence from the IPC Cohort Study

Wiernik E, et al. *Hypertension* 2013; 61: 571–7.

Abstract

Although lay beliefs commonly relate high blood pressure (BP) to psychological stress exposure, research findings are conflicting. This study examined the association between current perceived stress and high BP, and explored the potential impact of occupational status on this association. Resting BP was measured in 122,816 adults (84,994 men), aged ≥ 30 years (mean age $\pm$ standard deviation: 46.8 ± 9.9 years), without history of cardiovascular and renal disease and not on either psychotropic or antihypertensive drugs. High BP was defined as systolic BP ≥ 140 mmHg or diastolic BP ≥ 90 mmHg. Perceived stress in the past month was measured with the 4-item perceived stress scale.

A total of 33,154 participants (27.0 %) had high BP ($151 \pm 14/90 \pm 9$ mmHg). After adjustment for all variables except occupational status, perceived stress was associated with high BP (odds ratio [OR] for a 5-point increase: 1.06; 95-% confidence interval [CI]: 1.03–1.09). This association was no longer significant after additional adjustment for occupational status (OR: 1.01; 95-% CI: 0.99–1.04). There was a significant interaction ($p < 0.001$) between perceived stress and occupational status in relation to BP: perceived stress was negatively associated with high BP among individuals of high occupational status (OR: 0.91; 95-% CI: 0.87–0.96), but positively associated among those of low status (OR: 1.10; 95-% CI: 1.03–1.17) or unemployed (OR: 1.13; 95-% CI: 1.03–1.24). Sensitivity analyses yielded similar results. The association between current perceived stress and BP depends on occupational status.

This interaction may account for previous conflicting results and warrants further studies to explore its underlying mechanisms.

Stresswahrnehmung am Arbeitsplatz und hoher Blutdruck: Ergebnisse der IPC-Kohortenstudie

Gesundheitsrisiken durch Stress am Arbeitsplatz rücken immer stärker ins Blickfeld arbeitsmedizinischer Prävention.

Einer Erhebung der Betriebskrankenkassen in Deutschland zufolge haben sich die Fehlzeiten aufgrund psychischer Störungen in den vergangenen 7 Jahren verzwanzigfacht. Diese verblüffende Zahl spiegelt sicher nicht ausschließlich eine echte Zunahme, sondern auch eine stärkere Beachtung dieser Gruppe von Erkrankungen wider. Konsequenterweise gibt es seit Anfang 2013 in Österreich eine Novellierung des ArbeitnehmerInnenschutzgesetzes, in der die arbeitspsychologische Evaluierung von Arbeitsplätzen zwingend vorgeschrieben wird. In Deutschland ist eine ähnliche Verordnung in Vorbereitung.

Vor diesem Hintergrund bekommt die vorliegende Untersuchung über Zusammenhänge zwischen Stresserleben am Arbeitsplatz und Hypertonie eine besondere Bedeutung. Zudem handelt es sich um eine Studie an einem riesigen Kollektiv von 122.816 gesunden Arbeitnehmern. Nicht unerwartet fanden die Autoren einen positiven Zusammenhang zwischen Stress-Score und Blutdruck. Der fällt allerdings eher gering aus und ist nur dann statistisch signifikant, wenn der Status in der Arbeitsplatzhierarchie (hoch – mittel – gering) unberücksichtigt bleibt. Wurden aber die 3 Statusgruppen getrennt ausgewertet, ergibt sich ein überraschendes Ergebnis: In der Gruppe mit dem geringsten beruflichen Status sowie bei Arbeitslosen und unbezahlt Beschäftigten ist der Zusammenhang zwischen Stresserleben und Hypertonie signifikant positiv. In der Gruppe mit hohem beruflichem Status dagegen ist es umgekehrt: Diese Beschäftigten, deren Tätigkeit durch größere Autonomie (Eigenverantwortlichkeit, Entscheidungs- und Gestaltungsspielraum) gekennzeichnet ist, haben eine signifikant negative Korrelation zwischen Stresserleben und Hypertonie; je mehr Stress also, desto geringer die Inzidenz von Hypertonie.

Fazit

Stress am Arbeitsplatz ist für den Blutdruck unschädlich, wenn bei der Arbeit Gestaltungsfreiheit gegeben ist.

Korrespondenzadresse:

O. Univ.-Prof. Dr. Hugo Rüdiger
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: hugo.ruediger@meduniwien.ac.at

Hypertension News-Screen

J. Slany

■ Does White Coat Hypertension Require Treatment over Age 80? Results of the Hypertension in the Very Elderly Trial Ambulatory Blood Pressure Side Project

Bulpitt CJ, et al. *Hypertension* 2013; 61: 89–94.

Abstract

White coat hypertension is considered to be a benign condition that does not require antihypertensive treatment. Ambulatory blood pressure (ABP) was measured in 284 participants in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), a double-blind randomized trial of indapamide sustained release 1.5 mg ± perindopril 2–4 mg versus matching placebo in hypertensive subjects (systolic blood pressure 160–199 mmHg) aged > 80 years. ABP recordings (Diasys Integra II) were obtained in 112 participants at baseline and 186 after an average follow-up of 13 months. At baseline, clinic blood pressure (CBP) exceeded the morning ABP by 32/10 mmHg. Fifty percent of participants fulfilled the established criteria for white coat hypertension. The highest ABP readings were in the morning (average 140/80 mmHg), the average night-time pressure was low at 124/72 mmHg, and the average 24-hour blood pressure was 133/77 mmHg. During follow-up, the systolic/diastolic blood pressure placebo-active differences averaged 6/5 mmHg for morning ABP, 8/5 mmHg for 24-hour ABP, and 13/5 mmHg for CBP. The lowering of blood pressure over 24 hours supports the reduction in blood pressure with indapamide sustained release ± perindopril as the explanation for the reduction in total mortality and cardiovascular events observed in the main HYVET study. Because we estimate that 50 % had white coat hypertension in the main study, this condition may benefit from treatment in the very elderly.

Wurden in der HYVET-Studie vorwiegend Patienten mit isoliertem Ordinationshochdruck und milder Hypertonie behandelt?

Die Fakten dieser neuen Publikation von partiellen Daten der HYVET-Studie sind eindeutig, die Deutung ist es nicht. Zur Erinnerung: Die HYVET-Studie ist eine doppelblind angelegte Blutdruckstudie an > 80-jährigen, relativ gesunden Personen mit einem systolischen Ordinationsblutdruck > 160 mmHg. Sie wurde vorzeitig, nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2 Jahren anstatt der geplanten 5 Jahre abgebrochen, zu einem Zeitpunkt mit günstigen Ergebnissen, nämlich einer signifikanten Reduktion von gesamtter und kardiovaskulärer Mortalität. Statt der prognostizierten Häufigkeit letaler und nichtletaler Insulte von 40/1000 Patientenjahre im Placeboarm wurde weniger als die Hälfte (17,7) beobachtet, was einerseits dem geringen Risiko der Studienpatienten zuge-

schrieben werden kann, andererseits der nun offenkundigen enormen Überschätzung des tatsächlichen Blutdruckniveaus um > 30 mmHg im Durchschnitt durch die Praxismessungen. Dies war schon aus der Originalpublikation aufgrund des starken Absinkens des systolischen Drucks im Placeboarm um 14,5 mmHg von 173 auf 158,5 zu vermuten.

Weißkitteleffekte sind im höheren Alter ausgeprägter und Unterschiede zwischen systolischen Ordinations- und ABPM-Werten größer als bei jüngeren Kollektiven – allerdings nicht in dem Ausmaß wie hier dargestellt. Meine Vermutung ist, dass die Praxismessungen vielfach nicht mit der erforderlichen Sorgfalt erfolgt sind. Die mit ABPM untersuchten Patienten unterschieden sich nicht wesentlich von denen ohne, sind daher trotz der geringen Zahl einigermaßen repräsentativ für das Gesamtkollektiv. Faktum ist, dass ein hoher Anteil der eingeschlossenen Patienten nur eine Praxishypertonie oder eine milde Hypertonie (Stadium I) hatte.

Die Folgerung der Autoren, eine Drucksenkung auch bei Patienten mit isolierter Ordinationshypertonie sei im höheren Alter benefiziell, ist für mich alles andere denn überzeugend. Dagegen spricht, dass bisher für keine Altersklasse ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko einer isolierten Praxishypertonie gezeigt werden konnte: In der Syst-Eur-Studie an einem größeren Kollektiv (n = 808) mittels ABPM untersuchter, nicht ganz so alter Patienten (69,6 ± 6,2 Jahre) hatten jene mit normalem 24-Stunden-Blutdruck im Verlauf von 4,4 Jahren keinen nachweisbaren Nutzen von einer Blutdrucksenkung. Letztlich ist es schwer vorstellbar, dass durch Drucksenkung bei Personen, egal welchen Alters, mit Grenzwert- und milder Hypertonie schon nach 2-jähriger Behandlung eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachweisbar wird. Ich neige eher zur Annahme, dass die Drucksenkung den Patienten mit höheren Druckwerten genützt und den anderen nicht wesentlich geschadet hat. Eine mögliche Zunahme kardiovaskulärer Komplikationen durch zu starke Drucksenkung beschränkt sich auf Patienten mit hohem zusätzlichem Risiko, in erster Linie KHK; solche Patienten waren in HYVET kaum vertreten.

Die Konklusion sollte aus meiner Sicht sein, vor Beginn einer antihypertensiven Behandlung alter Menschen mit Hypertonie eine sorgfältige Diagnostik wenn immer möglich unter Einschluss einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung durchzuführen.

Korrespondenzadresse:

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

European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010; 11: Nr. 49*



The Role of Uric Acid in Hypertension, Cardiovascular Events, and Chronic Kidney Disease

Die Rolle der Harnsäure bei Hypertonie, kardiovaskulären Ereignissen und chronischen Nierenerkrankungen

J. A. E. Berbari

American University of Beirut, Beirut, Lebanon

■ Einleitung

Die Bedeutung erhöhter Harnsäurespiegel als Ursache der Gicht wurde zu Beginn des 19. Jahrhunderts von Mahomed und Garrod entdeckt [1]. In der Folge wurde der Hyperurikämie auch eine kausale Rolle für diverse Herz- und Nierenerkrankungen, Hypertonie und Arteriosklerose zugeschrieben. Prospektive Studien aus den 1990er-Jahren konnten dies nicht bestätigen [2]. Indessen weisen zahlreiche, neuere klinische und epidemiologische Studien überzeugend auf eine positive Assoziation zwischen Serum-Harnsäure und kardiovaskulären Ereignissen (CVD) in der Allgemeinbevölkerung und besonders bei Hypertonikern hin.

■ Definition der Serum-Harnsäurespiegels

Während der Kindheit sind die Serum-Harnsäureniveaus bei Buben und Mädchen ähnlich. In der Adoleszenz tritt jedoch ein Geschlechtsunterschied auf. Bei gesunden erwachsenen Männern übersteigen die Serum-Harnsäurespiegel die von Frauen im reproduktionsfähigen Alter aufgrund einer gesteigerten renalen Harnsäure-Clearance durch Östrogene [3]. Nach der Menopause steigen die Serum-Harnsäurewerte bei gesunden Frauen an und nähern sich denen von gesunden Männern im vergleichbaren Alter. Bei postmenopausalen Frauen verursacht die Behandlung mit Hormonersatztherapie einen geringeren Anstieg der Serum-Harnsäurewerte [4].

Serumspiegel können erheblich variieren als Folge von Faktoren, die die Produktion oder die Ausscheidung von Harnsäure über den Urin verändern. Ernährung mit hohen Purin- oder Proteinanteilen, Alkoholkonsum, hoher Zellumsatz oder enzymatische Defekte des Purinmetabolismus verstärken die Bildung, während eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder die Verabreichung von Diuretika (wie z. B. Thiaziden) die Ausscheidung der Harnsäure über den Urin mindert. Als Ergebnis sind die Serum-Harnsäurewerte erhöht. Auf der anderen Seite reduzieren Medikamente, die in

den Purinmetabolismus eingreifen oder eine gesteigerte Harnexkretion fördern, den Serum-Harnsäurespiegel.

Hyperurikämie wird gewöhnlich definiert als Wert $> 6,5$ – 7 mg/dl bei Männern und > 6 mg/dl bei Frauen [3].

■ Homöostase der Harnsäure

Die Harnsäure (7,9-Dihydro-1H-Purin-2,6,8(3H)-Trion) ist ein Hauptmetabolit von Purin-Nukleotiden. Bei den meisten Säugetieren werden durch einen Enzymkomplex Purin-Nukleotide zu Xanthin oder Hypoxanthin abgebaut.

Im Gegenzug werden Xanthin und Hypoxanthin durch Xanthin-Dehydrogenase oder Urat-Synthetase zu Harnsäure und durch Urat-Oxidase (ein hepatisch abgeleitetes Enzym) zu Allantoin metabolisiert und durch, das im Harn gut löslich ist [5].

Während des Miozäns (vor ca. 20–25 Millionen Jahren) fanden 2 parallele, aber wesentliche Mutationen während der Primatenevolution statt, die das Urikase-Gen non-funktionell machten, was die weitere Oxidation von Harnsäure zu Allantoin beim Menschen verhindert [5].

Daraus resultiert, dass die Serum-Harnsäureniveaus beim Menschen und bei den Großaffen höher sind als bei anderen Säugetieren.

Die Harnsäure ist eine schwache, geruchlose organische Säure. Ihre Löslichkeit ist schwach im sauren pH-Bereich, wird aber stark verbessert bei einem hohen pH-Wert, wobei sie in Urat und ein Hydrogenion zerfällt: $\text{Harnsäure} \rightarrow \text{Urat} + \text{H}^+$.

Bei einem normalen pH-Wert von 7,4 ist diese Reaktion nach rechts verlagert. Als Resultat zirkuliert die meiste Harnsäure als Urat-Anionen. Gesunde Menschen haben Serum-Uratkonzentrationen, die sich dem theoretischen Limit der Löslichkeit von Urat im Plasma annähern (ca. 6,8 mg/dl) und scheiden Urin aus, der im Hinblick auf Harnsäure übersättigt ist.

Harnsäure wird normalerweise nicht aufgenommen. Sie wird in der Leber durch Abbau von endogen synthetisierten und aus der Nahrung stammenden Purinbestandteilen produziert.

* Übersetzer Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von Richard Gmeiner und Jörg Slangy

Nahrungsaufnahme ist eine bedeutende Quelle für Urat-Vorstufen [6].

Der normale erwachsene Mann weist eine Gesamt-Körperuratsmenge von 1200 mg auf, was dem doppelten Wert von Frauen entspricht. Serum-Uratwerte reflektieren die Netto-Balance zwischen der konstanten Produktion und Exkretion. Urat wird nicht in menschlichen Geweben abgebaut. Um die Homöostase zu erhalten, wird Urat von den Nieren und dem Gastrointestinaltrakt eliminiert [5].

Die renale Urat-Exkretion ist für ca. $\frac{2}{3}$ des Gesamtumsatzes von Harnsäure verantwortlich. Vier Prozesse sind in den renalen Umgang mit Urat involviert: (1) glomeruläre Filtration, (2) präsekretorische tubuläre Reabsorption, (3) tubuläre Sekretion und (4) postsekretorische Reabsorption. Tubuläre Reabsorptions- und Sekretionsmechanismen werden vermittelt durch einen Urat-Anionen-Austauscher und einen spannungssensiblen Uratkanal [5].

Unter normalen Bedingungen wird Urat frei am Glomerulus gefiltert, da nur 5 % an Plasmaproteine gebunden sind. Die glomeruläre Filtrierung macht nur 7–12 % der ausgeschiedenen gefilterten Uratmenge aus. Nach glomerulärer Filtrierung macht die Harnsäure eine sowohl prä- als auch postsekretorische Reabsorption durch und eine Sekretion in den proximalen Tubulusschlingen. Eine unvollständige postsekretorische Reabsorption trägt am stärksten zur Harnausscheidung von Harnsäure bei [5].

Das verbleibende Drittel der Uratmenge wird durch den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden. Urat dringt durch passive Diffusion in den Darm ein, wo es durch Darmbakterien vollständig abgebaut wird; nur eine geringe Menge wird über den Stuhl ausgeschieden [5].

Eine anhaltende Hyperurikämie kann entweder aus einer verringerten renalen Exkretion oder aus einer exzessiven Überproduktion von Harnsäure entstehen. Bei 85–90 % der Individuen trägt eine reduzierte Ausscheidung von Harnsäure durch die Nieren zu erhöhten Serum-Harnsäurewerten bei [7].

■ Biologische Effekte von Harnsäure

Mehrere pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert, die Serum-Harnsäure und kardiovaskulären Schaden auf zellulärem und Gewebeniveau verbinden. Lösliche Harnsäure (Urat) ist kein inaktives Molekül, sondern es besitzt mehrere biologische Eigenschaften, die entweder nützlich oder schädlich sein können [5].

Antioxidative Eigenschaften

Eine der nützlichen Eigenschaften von Urat ist seine Fähigkeit, als wässriges Antioxidans zu fungieren. Zusammen mit Ascorbat könnte Urat eines der wichtigsten Antioxidantien im Plasma sein, das mit einer Vielzahl von Oxidantien reagiert. Im Besonderen blockiert es durch reinigende Superoxidanionen die Reaktion von Superoxid mit Stickoxid und verhindert die Bildung von Peroxynitrit, das ein für Zellen sehr toxisches Produkt ist [8, 9].

Harnsäure kann auch den Abbau von extrazellulärer Superoxid-Dismutase (SOD3) verhindern, einem extrazellulären

Enzym, das für die Blockade der Reaktion und Inaktivierung von Stickoxid durch Superoxidanionen entscheidend ist [5].

Es wurde postuliert, dass die Fähigkeit von Urat, mit Oxidantien zu reagieren, ein Versuch des Organismus sein könnte, die Integrität und Funktion von vaskulären Zellen in Situationen aufrechtzuerhalten, die mit oxidativem Stress in Zusammenhang stehen [5].

Schädliche Effekte

Im Gegensatz zu seinen nützlichen Eigenschaften wurde für Harnsäure auch gezeigt, dass sie eine breite Facette von schädlichen Effekten auf vaskuläre Zellen hat.

Endotheliale Dysfunktion

Harnsäure kann zur endothelialen Dysfunktion beitragen. Infusionen von Harnsäure beeinträchtigen die acetylcholin-induzierte Vasodilatation im Unterarm von gesunden Probanden, was eine gestörte endotheliale Stickstofffreisetzung dokumentiert. In Tierexperimenten hemmt milde Hyperurikämie das NO-System in der Niere [10].

Der Mechanismus, durch den Harnsäure die endotheliale Funktion schädigt, kann unter bestimmten Voraussetzungen mit einer prooxidativen Wirkung zusammenhängen.

Proliferation von glatten vaskulären Muskelzellen

Harnsäure stimuliert auch die Zunahme von glatten vaskulären Muskelzellen durch Aktivierung von intrazellulären Proteinmechanismen, die über proliferative und proinflammatorische Phänotypen Wachstumsfaktoren, vasokonstriktive und proinflammatorische Moleküle produzieren [11].

■ Pathophysiologische Bedeutung der Hyperurikämie

Epidemiologische Studien haben über eine Beziehung zwischen Serum-Harnsäure und einem breiten Spektrum von kardiovaskulären Erkrankungen („cardiovascular disease“ [CVD]) berichtet [12]. Diese Beziehung beschränkt sich nicht nur auf erhöhte Serum-Harnsäurewerte, sondern auch auf Harnsäurewerte innerhalb des hochnormalen Bereichs [3].

■ Hypertonie

Hyperurikämie ist sehr häufig bei Hypertonie. Sie wurde für 25–40 % der unbehandelten Hypertoniker berichtet, für 50 % aller mit Diuretika behandelten Hypertoniker und für > 80 % derjenigen mit maligner Hypertonie [3]. Die hohen Serum-Harnsäurewerte bei Hypertonie wurden verschiedenen Mechanismen zugeschrieben: (1) Der reduzierte renale Blutfluss, der oft Hypertonie begleitet, stimuliert die Urat-Reabsorption im proximalen Tubulus [3]. (2) Die hypertensive Mikroangiopathie führt durch lokale Ischämie des Gewebes zur Freisetzung von Laktat, das die Urat-Sekretion im proximalen Tubulus blockiert und die Harnsäuresynthese steigert [13]. Die Gewebeischämie verursacht ATP-Abbau zu Adenosin und Xanthin-Oxidase. Sowohl gesteigertes Xanthin als auch Xanthin-Oxidase steigern die Bildung von Harnsäure und Oxidantien (O_2^-). (3) Können zusätzliche Faktoren zur Hyperurikämie bei der Hypertonie beitragen, wie z. B. Alkoholmissbrauch, Bleivergiftung und Diuretika-einnahme.

Während der vergangenen Jahre haben verschiedene klinische und experimentelle Studien gezeigt, dass Harnsäure ein wichtiger Faktor in der Entwicklung der primären Hypertonie sein könnte.

Pathophysiologische Mechanismen, durch die hohe Werte von Harnsäure zur Hypertonie führen können, sind in experimentellen Tierstudien erklärt worden. Ratten, die durch Oxonsäure (einen Urikasehemmer) hyperurikämisch werden, entwickeln innerhalb einiger Wochen eine Hypertonie [14]. Ursache der Blutdruckerhöhung war die systemische und renale Vasokonstriktion durch Aktivierung des RAS und durch eine Reduktion der endothelialen NO-Werte [14]. Die renalen Arteriolen sind strukturell normal, aber kontrahiert, was zu einer Verschlechterung des renalen Plasmaflusses führt [14]. In frühen Stadien verhindert die Kontrolle der Hyperurikämie durch Allopurinol, einen Xanthin-Oxidasehemmer, oder eine urikosurische Substanz den Blutdruckanstieg oder kehrt diesen um und wird in Verbindung gebracht mit der Aufhebung der gestörten endokrinen Situation [14].

Bei andauernder (chronischer) Hyperurikämie wird die Hypertonie mit der Entwicklung einer präglomerulären Arteriopathie und einer tubulointerstitiellen Erkrankung in Verbindung gebracht, die an die klassischen Läsionen einer primären Hypertonie erinnern [15]. Die Kontrolle der Hypertonie durch Diuretika verhindert nicht die Entwicklung einer mikrovaskulären Erkrankung. Diese Beobachtungen weisen in Zusammenhang mit den direkten Aktivitäten der Harnsäure auf endotheliale und vaskuläre glatte Muskelzellen darauf hin, dass Harnsäure eine mikrovaskuläre Erkrankung unabhängig von einer Hypertonie induzieren könnte [15]. In diesem Stadium wird die Hypertonie salzsensibel und kann durch Salzbeschränkung gebessert werden. Dagegen kehrt das Vorenthalten einer Urikasehemmertherapie nicht die Blutdruckerhöhung um [15] *[Anmerkung J. Slany: Diese Aussage bezieht sich auf Rattenexperimente].*

Beim Menschen wurde der Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Hypertonie in verschiedenen Studien untersucht. Bei neu mit Hypertonie diagnostizierten Kindern war die Serum-Harnsäure hoch korreliert mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck [16]. Die Framingham Heart Study zeigte, dass Hyperurikämie dem Auftreten von Hypertonie mit einer Odds Ratio von 1,17 je Anstieg der Serum-Harnsäure um 1,3 mg/dl vorausging [17]. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) berichtet. Bei normotensiven Männern ohne Metabolisches Syndrom wurde Hyperurikämie, definiert als Serum-Harnsäure > 7 mg/dl, in Verbindung gebracht mit einem um 80 % erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie unabhängig von Basis-Blutdruckmessungen, Lipidprofil, Proteinurie oder renaler Funktion [18].

Hingegen sagte der Harnsäurespiegel in einer Studie an Personen > 60 Jahre die Entwicklung einer Hypertonie nicht vorher [19].

Die Hyperurikämie ist – zumindest bei Jugendlichen – häufiger bei primärer als bei sekundärer Hypertonie [20]. In einer Studie wurden erhöhte Harnsäurewerte (> 5,5 mg/dl) bei fast 90 % der Jugendlichen mit essenzieller Hypertonie beobachtet,

während die Harnsäurewerte signifikant niedriger waren bei denjenigen mit sekundärer Hypertonie oder Weißkittelhypertonie. Die Stärke der Beziehung zwischen Harnsäurewert und Hypertonie nahm mit steigendem Patientenalter und Dauer der Hypertonie ab, als Hinweis darauf, dass die Harnsäure eher ein pathogenetischer Faktor bei jüngeren Personen mit frühem Hypertoniebeginn sein könnte [3]. Hyperurikämie ist auch häufig bei Erwachsenen mit Prähypertonie, vor allem wenn eine Mikroalbuminurie vorhanden ist [21].

Vorläufige klinische Studien unterstützen die Rolle der Harnsäure in der Pathogenese einer früh auftretenden primären Hypertonie. In einer doppelblinden placebokontrollierten Cross-over-Studie, durchgeführt an 30 Jugendlichen mit Hypertonie und Hyperurikämie, war die Behandlung mit Allopurinol mit einem signifikanten Absinken des Ordinationsblutdrucks und des ambulanten Blutdrucks assoziiert; die Reduktion war vergleichbar mit der mit üblichen Antihypertensiva erreichbaren [18]. Patienten, bei denen die Harnsäurewerte auf < 5 mg/dl (300 µmol/l) unter Allopurinol-Therapie sanken, erreichten in 86 % einen normalen Blutdruck verglichen mit 3 % in der Placebophase der Studie [22].

■ Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD)

Kontroversiell wird diskutiert, ob die Harnsäure in der Entwicklung einer CVD eine kausale Rolle spielt oder ob sie einfach ein Marker für traditionelle Risikofaktoren ist.

Rezente Berichte aus der Framingham Heart Study und der „Atherosclerotic Risk In Communities“- (ARIC-) Studie, die zusammen > 200.000 Männer und Frauen umfassen, fanden keinen Zusammenhang zwischen Serum-Harnsäure und CVD in multivariaten Modellen [23]. Im Gegensatz dazu haben andere rezente Studien eine unabhängige Assoziation von Harnsäure mit CVD dokumentiert. In einer Gruppe von gut eingestellten Hypertonikern war die CVD-Inzidenz signifikant assoziiert mit der Serum-Harnsäure auch bei Kontrolle anderer bekannter CVD-Faktoren, darunter Serum-Kreatinin, Body-Mass-Index (BMI) und Diuretikaesatz [24]. Trotz Blutdruckkontrolle stiegen die Serum-Harnsäurewerte während der Behandlung an und waren signifikant und direkt assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen [24].

In der populationsbasierten NHANES I Epidemiologic Follow Up Study war die Hazard Ratio für jeden Anstieg der Harnsäure von 59,5 µmol/l (1 mg/dl) für CVD-Mortalität und ischämische Herzerkrankung 1,09 und 1,17 für Männer bzw. 1,26 und 1,3 für Frauen. Die Ergebnisse der LIFE-Studie boten zusätzlichen Rückhalt für eine Assoziation zwischen Basis-Harnsäure und einem erhöhten Risiko für CVD-Ereignisse [25]. Eine Abschwächung des Anstieges der Serum-Harnsäure durch Losartan über 4,8 Jahre reduzierte CVD-Ereignisse in dieser Hochrisikopopulation.

■ Chronische Nierenerkrankungen

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“ [CKD]) besteht häufig eine Hyperurikämie; dies spricht für eine reduzierte Effizienz der Harnsäureausscheidung (Hypourikosurie).

Die Rolle der Harnsäure bei der Aktivierung und beim Fortschreiten der CKD bleibt kontroversiell. Rezente epidemiologische und experimentelle Evidenz deutet auf eine Rolle der Harnsäure nicht nur als Marker für eine reduzierte Nierenfunktion, sondern auch als kausaler Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten einer Nierenerkrankung hin.

In experimentellen Studien verursachte durch Oxonsäure induzierte Hyperurikämie bei Ratten die langsame Entwicklung von Albuminurie, präglomerulärer Arteriopathie, Glomerulosklerose und einer tubulointerstitiellen Erkrankung [14]. Die Kontrolle der Hyperurikämie mit hypourikosurischen Substanzen verhinderte bei diesen Tieren renale mikrovaskuläre und histopathologische Veränderungen und erhielt die Nierenfunktion [14].

Mehrere epidemiologische Übersichtsarbeiten und prospektive Studien haben eine Assoziation zwischen Hyperurikämie und dem Risiko einer neu auftretenden Nierenerkrankung dokumentiert. In der „Okinawa General Health Maintenance Association“-Studie, die 6400 japanische Teilnehmer mit initial normaler Nierenfunktion umfasste, waren Harnsäurewerte > 8 mg/dl verbunden mit einem 2,9- bzw. 10-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CKD (definiert als Serum-Kreatininwerte $> 1,4$ mg/dl bei Männern und $> 1,2$ mg/dl bei Frauen) innerhalb von 2 Jahren [26]. Das Verhältnis zwischen Serum-Harnsäurewerten und dem Auftreten einer Nierenerkrankung (definiert als GFR-Abnahme ≥ 15 ml/Min./ $1,73$ m² mit einer finalen GFR < 60 ml/Min./ $1,73$ m²) wurde auch bei > 13.000 Teilnehmern mit intakter Nierenfunktion in 2 gemeinschaftsbasierten Kohorten beurteilt. Während eines Follow-up-Zeitraums von 8,5 Jahren war jeder zu Beginn um 1 mg/dl höhere Harnsäurewert verbunden mit einem ca. 10%igen Anstieg des Risikos für eine Nierenerkrankung in multivariat adjustierten Modellen.

Eine Dauertherapie mit Diuretika gilt als weiterer möglicher Risikofaktor für eine CKD durch Hyperurikämie. Der Einsatz von Diuretika in der Syst-Eur-, Shep-, INSIGHT- und ALL-HAT-Studie war – verglichen mit anderen Antihypertensiva – mit einer rascheren Verschlechterung der Nierenfunktion verbunden [3]. Eine randomisierte Studie an 54 hyperurikämischen Patienten mit CKD im Stadium 3 oder 4 verglich die Behandlung mit Allopurinol mit Placebo über den Zeitraum eines Jahres; Allopurinol reduzierte den Harnsäurespiegel signifikant und verzögerte das Fortschreiten der Niereninsuffizienz (definiert als Anstieg des Serum-Kreatininwerts auf > 40 % des Basiswerts oder Notwendigkeit einer Ersatztherapie) [27]. Diese interessanten Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass die Hyperurikämie bei CKD nephrotisch sein und das Fortschreiten zur Nierenerkrankung im Endstadium („end-stage renal disease“ [ESRD]) beschleunigen könnte.

Im Gegensatz dazu konnten 2 andere Studien die Beziehung zwischen Serum-Harnsäurewerten und CKD nicht beweisen. In einer getrennten Analyse von 5800 Teilnehmern aus der Cardiovascular Health Study (CHS) fand sich keine Verbindung zwischen Serum-Harnsäurewerten und dem Auftreten einer CKD, definiert als eGFR < 60 ml/Min./ $1,73$ m². Ebenfalls war die Hyperurikämie in einer Kohorte von Patienten

mit hauptsächlich nichtdiabetischen CKD-Stadien 3–4 kein unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten zur ESRD [28].

Ob eine Gichtnephropathie oder die chronische Urat-Nephropathie (durch Ablagerung von Harnsäure im Nierenparenchym) als spezifische Entität existiert, bleibt unklar, ist aber eher unwahrscheinlich. Vor dem Aufkommen der hypourikosurischen Therapie wiesen Gichtpatienten eine CKD (Albuminurie, eingeschränkte Nierenfunktion), Hypertonie und histologische renale Läsionen auf, die Arteriosklerose, Glomerulosklerose und interstitielle Läsionen in den Tubuli mit oder ohne unregelmäßig lokalisierte Ablagerung von Harnsäurekristallen in der äußeren Medulla umfassten; sie wurden der koexistenten Hypertonie zugeschrieben und dem Alter unabhängig von Kristallablagerungen [3].

■ Fruktoseaufnahme, Metabolisches Syndrom und Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen

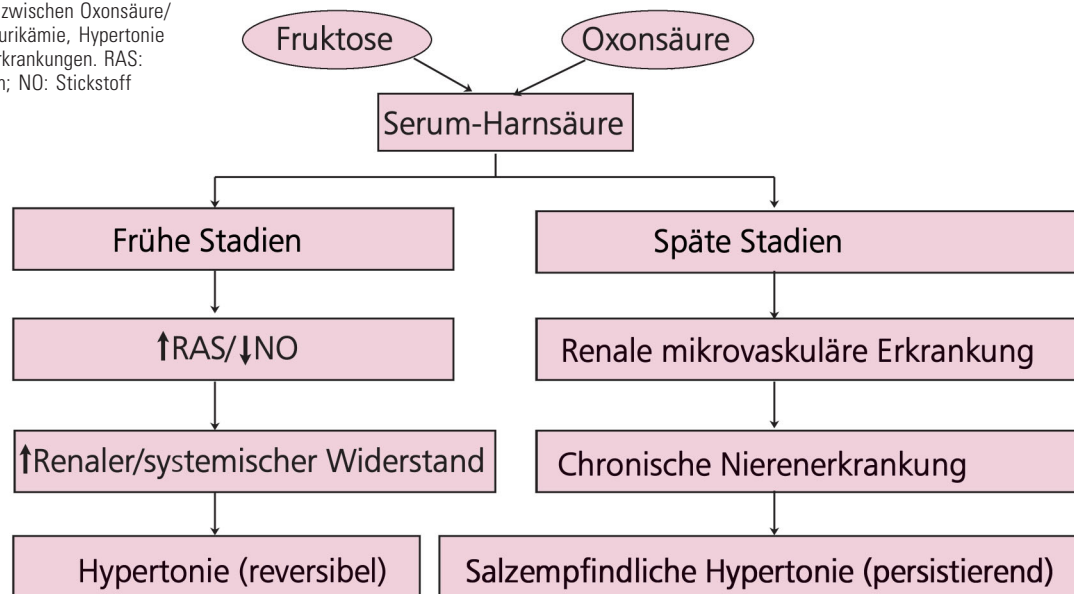
In den vergangenen Dekaden haben Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Metabolisches Syndrom zugenommen; auch die Harnsäurespiegel im Serum stiegen an. Diese Beobachtungen wurden mit einer ausgeprägten Zunahme des Fruktosekonsums in Verbindung gebracht. Fruktose ist ein Isomer der Dextrose, das aus Maissirup synthetisiert und derzeit als bevorzugtes Süßungsmittel gegenüber der natürlich vorkommenden Sukrose eingesetzt wird [29]. Fruktose ist einzigartig unter den Zuckerarten, da sie schnell eine ATP-Depletion verursacht und die Bildung und die Freisetzung von Harnsäure beschleunigt.

Experimentelle Beobachtungen unterstützen die Verbindung zwischen Fruktoseaufnahme, Hyperurikämie und Hypertonie. Mit Fruktose gefütterte Ratten entwickeln Hyperurikämie, Hypertonie, das „Metabolic-Like Syndrome“ und renale hämodynamische und histologische Veränderungen, die den bei Hyperurikämie beobachteten sehr ähnlich sind [3]. Eine Kontrolle der Hyperurikämie mit Xanthin-Oxidasehemmern verhinderte bei diesen Ratten teilweise diese Veränderungen (Abb. 1).

In ähnlicher Weise haben epidemiologische Studien die Fruktoseaufnahme mit einer gesteigerten Prävalenz von Hyperurikämie, Fettleibigkeit, Hypertonie und CKD in Verbindung gebracht – diese Merkmale sind dem Metabolischen Syndrom gemeinsam. Gute Argumente bringen die Fruktoseaufnahme mit der Hyperurikämie und einer gesteigerten Inzidenz von Gicht in Verbindung [30]. Es ist jedoch unklar, ob der Fruktosekonsum kausal mit dem Auftreten von Hypertonie und CKD in Verbindung steht. Höhere Serum-Uratwerte steigern zwar das Risiko für Hypertonie bei jüngeren Personen, mehrere Publikationen betrachten jedoch die Harnsäure nur als Marker für das Hypertonierisiko [31]. Große prospektive Studien an Männern und Frauen fanden keine Assoziation zwischen Fruktoseaufnahme und dem Risiko für das Auftreten einer Hypertonie [31].

Eine Assoziation zwischen Fruktoseaufnahme, Hyperurikämie, Albuminurie und chronischer Nierenerkrankung wur-

Abbildung 1: Beziehung zwischen Oxonsäure/fruktoseinduzierter Hyperurikämie, Hypertonie und chronischen Nierenerkrankungen. RAS: Renin-Angiotensin-System; NO: Stickstoff



de in verschiedenen Studien gut dokumentiert. Eine kausale Beziehung zwischen Fruktoseaufnahme und dem Auftreten einer CKD bleibt jedoch kontroversiell. Eine rezente Datenanalyse der Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study hat mögliche Antworten auf diese Fragen gefunden. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine gesteigerte Fruktoseaufnahme hauptsächlich bei Teilnehmern mit einer Serum-Harnsäure > 9 mg/dl mit einer höheren CKD-Prävalenz verbunden ist. Es fand sich jedoch kein Hinweis für ein häufigeres Auftreten einer CKD. Diese Daten werfen Zweifel auf bezüglich der Assoziation von Fruktoseaufnahme mit der Entwicklung von Hypertonie und chronischer Nierenerkrankung [32].

Schlussfolgerungen

Die Serum-Harnsäure, der Hauptmetabolit von Purin-Nukleotiden, ist ein jüngst erkannter Risikofaktor für Hypertonie, CVD und CKD und könnte als verbindende Noxe zwischen dem Metabolischen Syndrom und der damit verbundenen Nephropathie (die zunehmend häufig gefunden wird) fungieren.

Eine Reduktion erhöhter Serum-Harnsäurewerte kann die Hypertonie bei Jugendlichen mit neu aufgetretener Hypertonie umkehren und das Fortschreiten einer renalen Dysfunktion bei Patienten mit bestehender CKD verzögern.

Literatur:

- Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1879; 113: 399–401.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7–13.
- Feig DI, Rang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811–21.
- Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, et al. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet* 1999; 354: 650.
- Rafey MA, Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, et al. Uric acid transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 12: 511–6.
- Griebisch A, Zollner N. Effects of ribonucleotides given orally on uric acid production in man. *Adv Exp Med Biol* 1974; 41B: 443–9.
- Wyngaarden JB, Kelly WN. Gout and hyperuricemia. Grune and Stratton, New York, 1976.

- Simic MG, Jovanovic SV. Antioxidation mechanisms of uric acid. *J Am Chem Soc* 1989; 111: 5778–82.
- Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys* 2000; 376: 333–7.
- Warning WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function, in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 511.
- Rao GN, Corsen MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle proliferation by increasing platelet derived growth factor A-cham expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 8604–8.
- Kang DH, Seoh Y, Yoon KI. A possible link between hyperuricemia and systemic inflammatory reaction as a mechanism of endothelial dysfunction in chronic renal failure presented at American Society of Nephrology 35th Annual meeting and scientific exposition, October 30–November 4, 2002: Philadelphia. In: Program and abstracts 2002; 13: 466A (abstract).
- Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 1982; 307: 1598–602.
- Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: 991–7.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal independent mechanism. *Hypertens* 2001; 38: 1101–6.
- Alper AB Jr, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure. The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34–8.
- Sundstrom J, Sullivan L, D'Astino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28–33.
- Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 298–303.
- Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk of incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 287–92.
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247–52.
- Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47: 962–7.
- Feig DI, Soletsky RN, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure in adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 924–32.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1204–11.
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–50.
- Hoieggan A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041–9.
- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24: 691–7.
- Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51–9.
- Chonchol M, Schlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 239–47.
- Cirillo P, Sato W, Reungjui S, et al. Uric acid, the metabolic syndrome and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S165–S168.
- Choi JW, Ford ES, Gao X, et al. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 109–16.
- Curhan GC, Forman JP. Sugar-sweetened beverages and chronic disease. *Kidney Int* 2010; 77: 569–70.
- Bombardier AS, Derbail VK, Shohan DA, et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia and kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 609–16.

GEMEINSAME JAHRESTAGUNG

Österreichische Gesellschaft für
HYPERTENSIOLOGIE und
Österreichische Gesellschaft für
NEPHROLOGIE

VERANSTALTER

Prim. Univ. Doz. Dr.
Hans-Joachim Nesser

LEITER:

Interne 2 – Kardiologie,
Angiologie & Interne
Intensivmedizin

Prim. Univ. Prof. Dr.
Rainer Oberbauer

LEITER:

Interne 3 – Nieren- und
Hochdruckerkrankungen,
Transplantationsmedizin,
Rheumatologie

KRANKENHAUS DER ELISABETHINEN LINZ

ANMELDUNGEN

BEI Sabine Weinberger
PER FAX: 070 7676 4306

ODER PER MAIL:
OEGNH_JT2013@elisabethinen.or.at

20.–21.
SEPTEMBER
2013

voestalpine STAHLWELT GMBH
A-4020 Linz



Österreichische Gesellschaft für
Nephrologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

■ Achtung! Neue Anschrift des Sekretariats der ÖGH

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie
Katharina Heinemann
A-5760 Saalfelden
Färberstraße 8/5
E-Mail: sekretariat@hochdruckliga.at

■ Save the Date

Jahrestagung der ÖGH gemeinsam mit der ÖGN
20.–21. September 2013, Linz, VOEST Alpine Stahlwelt
Anmeldung: Sabine Weinberger (Fax: 070/7676-4306)

■ Mitglied werden

Wenn Sie sich zur Mitgliedschaft entschließen, füllen Sie bitte online das Formular auf

**hochdruckliga.at/
index.php/mitglied-
werden**

mit Ihren Daten aus. Nach der Anmeldung erhalten Sie innerhalb von sieben Tagen eine E-Mail mit einem vorgefertigten Mitgliedsantrag. Senden Sie den ausgedruckten und unterschriebenen Mitgliedsantrag an uns zurück:

per E-Mail:
rene@rrwenzel.at
(bevorzugt)
**oder per Fax: 06542/
777-66**

* = Pflichtfelder

Anrede	
Titel	
Dr.	
Vorname*	
Nachname*	
Funktion	
Straße*	
PLZ*	
Ort*	
Telefon	
Fax	
Privat	
email*	
Dienstadresse	
Anmerkungen	
Spamschutz	
Bitte geben Sie die Zeichenkette ein:	
reset Mitglied werden	

Überweisen Sie bitte den Betrag (60,- Euro für das aktuelle und das nächste Jahr) auf das folgende Konto:
Konto: BAWAG PSK (Österr. Postsparkasse) – Kontonummer 00092004681, Bankleitzahl 60000
(für Überweisungen aus dem Ausland: BIC: OPSKATWW, IBAN: AT636000000092004681)

Bitte geben Sie unbedingt Ihre E-Mail-Adresse an, da die zukünftige Korrespondenz über diese E-Mail erfolgen wird.

Sie erhalten darüber aktuelle Informationen und News der Gesellschaft. Sobald Ihr Mitgliedsbeitrag eingegangen ist, erhalten Sie das Passwort für den Mitgliederbereich der Homepage der ÖGH.

Wir würden uns freuen, Sie als neues Mitglied der ÖGH begrüßen zu dürfen!



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Neue Metaanalyse: ACE-Hemmer sind ARBs bei der Senkung der Gesamt- mortalität bei Hypertonie signifikant überlegen

ACE-Hemmer senken die Gesamt-
mortalität bei Hypertonie [1]

Eine neue Metaanalyse mit rund 160.000 Patienten zeigt, dass ACE-Inhibitoren zu einer signifikanten, 10%igen relativen Reduktion der Gesamtmortalität führen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Sartanen (ARBs) und einer Reduktion der Gesamtmortalität gezeigt werden. Der Behandlungsvorteil von ACE-Hemmern gegenüber ARBs bei der Gesamtmortalität war signifikant ($p = 0,036$).

Die Autoren der Studie schließen aus den Ergebnissen, dass die Anwendung von ACE-Hemmern zu einer Verringerung der Sterblichkeit von Patienten mit Hypertonie beitragen kann.

Cenipres®: Ein Produkt mit vielen Vorteilen

- Stoffwechselneutralität
Cenipres® ist ein stoffwechselneutrales Kombinationspräparat aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonist und eignet sich besonders für
 - Patienten mit Metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus sowie
 - übergewichtige und adipöse Patienten
- Organprotektion
Die hypertensive Therapie mit der Kombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonist (z. B. Cenipres®) hat eine kardio-, zerebro-, nephro- und vaskulär protektive Wirkung:
 - Signifikante Senkung der kardiovaskulären Ereignisse und Mortalität [2]
 - Signifikante Reduktion der Schlaganfallereignisse [2]
 - Signifikante Verlangsamung des Fortschreitens einer Nephropathie [3]

dual & stoffwechselneutral ins Blutdruckziel



- Empfohlene Kombination
Die Kombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonist (z. B. Cenipres®) wird als zu bevorzugende Kombination [4] bzw. als First-line-Behandlung bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko [5] empfohlen.

4. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. Eur Heart J 2011; 32: 2499–506.

5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105–87.

Literatur:

1. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088–97.
2. Thijs L, Richart T, de Leeuw PW, et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. J Hypertens 2010; 28: 865–74.
3. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375: 1173–81.

Fachkurzinformation siehe Seite 89

Weitere Informationen:

 **Gebro Pharma**
Gebro Pharma GmbH
Bettina Wimmer, Bakk.
A-6391 Fieberbrunn
Bahnhofbühl 13
E-Mail: bettina.wimmer@gebro.com



Sortis® und sein Original-Generikum Atorvastatin Pfizer® preisgünstig in der Grünen Box verschreibbar!

Sortis®, das bis 2011 weltweit umsatzstärkste Produkt, hat im Mai 2012 den Patentschutz verloren. Pfizer bietet neben dem Original Sortis® zusätzlich sein eigenes Original-Generikum, Atorvastatin Pfizer®, an.

Sortis® ist in der Grünen Box des EKO gelistet und frei verschreibbar. Die Preise für Sortis® werden bis September 2013 auf Generikaniveau reduziert. Atorvastatin Pfizer® wurde bereits im März auf das Niveau des 3. Generikums preisgesenkt. Daher sind sowohl das Original, Sortis®, als auch das Generikum, Atorvastatin Pfizer®, ohne Einschränkung preisgünstig in der Grünen Box gelistet.

Die Tabletten von Atorvastatin Pfizer® kommen aus derselben Produktion wie die Originaltabletten Sortis®. Auch die generische Form zeichnet sich durch die kleinen Tabletten aus, die den Patienten eine leichtere Einnahme ermöglichen.

Sortis® ist indiziert bei Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und zur Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird [1].

Der Wirkstoff Atorvastatin führt zu einer deutlichen Senkung des LDL-Cholesterin-Wertes [1]. In mehr als 400 laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien mit mehr als 80.000 Patienten konnte nachgewiesen werden, dass Sortis® Vorteile bei kardiovaskulären Behandlungsergebnissen bei Patienten mit Hypercholesterinämie und bei der Primärprävention haben kann [2–10].



Literatur:

1. Fachinformation Sortis (Stand: Juni 2012).
2. Mendys PM et al. J Pharm Technol 2005; 21: 197–202.
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–58.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685–96.
5. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002; 18: 220–8.

6. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1772–9.

7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425–35.

8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355: 549–59.

9. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711–8.

10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495–504.



Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1

Fachkurzinformation siehe Seite 91

SOR-001-13/11/14.02.2013

Entscheidend ist die Compliance: Stärken Sie die Therapietreue Ihrer Patienten mit dem Markengenerikum!

Die beste Arzneimitteltherapie bleibt wirkungslos, wenn der Patient die verschriebenen Medikamente nicht bestimmungsgemäß einnimmt.

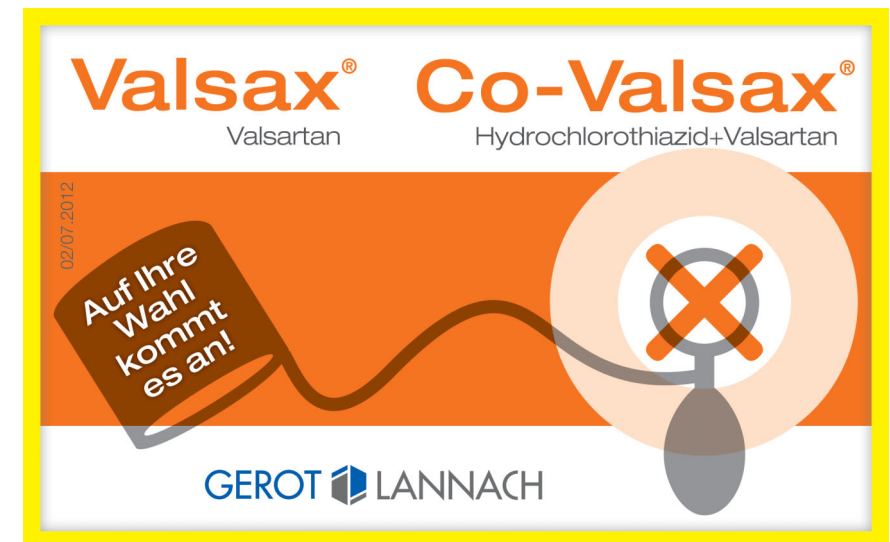
Mangelnde Compliance in der Arzneimitteltherapie kann erhöhte Mortalität, Morbidität und gewaltige Kosten im Gesundheitssystem verursachen. Eine der Hauptursachen für schlechte Compliance ist eine wechselnde Verschreibung oder Abgabe von wirkstoffgleichen Präparaten, wie eine Studie [1] belegt. Darin haben > 80 % der befragten Ärzte berichtet, dass das ständig wechselnde Aussehen des Präparates als „Compliance-Killer“ eingestuft wurde. Dies erweist sich besonders bei der Therapie von chronischen Erkrankungen, wie z. B. der Hypertonie, als problematisch.

Nach Meinung von 85 % der befragten Ärzte haben die Vermeidung von mehrmaligem Präparatewechsel und die Auswahl des Medikamentes durch den Arzt (67 %) den größten positiven Einfluss auf die Compliance [2].

Auf Ihre Wahl kommt es an!

Nur eine antihypertensive Pharmakotherapie, die von den Patienten gewissenhaft durchgeführt wird, kann die Morbidität und Mortalität effektiv beeinflussen und deshalb die Therapiekosten senken.

Für die Therapietreue spielt auch die Verträglichkeit, besonders das Auftre-



ten und das Ausmaß von Nebenwirkungen, der eingesetzten Antihypertensiva eine große Rolle.

Für Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) wurde sowohl eine gute klinische Wirksamkeit als auch eine gute Verträglichkeit nachgewiesen [3]. Studien berichten von einer geringen Nebenwirkungsrate unter ARB-Therapie, was sich auch in einer Verbesserung der Lebensqualität zeigt [4].

Wählen Sie deshalb für Ihre Herz-Kreislauf-Patienten Valsax®/Co-Valsax®, das Markengenerikum. Damit schützen Sie diese weitestgehend vor häufigem Präparatewechsel und stärken die Therapietreue Ihrer Patienten.

Literatur:

1. Ärztebefragung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Versicherte und Patienten (DGVP). Medical Tribune 2009; 42: 10. http://extranet.medical-tribune.de/volltext/PDF/2009/MT_Deutschland/42_mtd/MTD_42_S10.pdf [gesehen 03.07.2012].

2. Ärztebefragung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Versicherte und Patienten (DGVP). Medical Tribune 2009; 43: 17. http://extranet.medical-tribune.de/volltext/PDF/2009/MT_Deutschland/43_mtd/MTD_43_S17.pdf [gesehen 22.06.2012].

3. Halid B. Antihypertensiva. Argumente, warum die neueren Substanzen besser sind. Ars Medici Dossier V, 2007: 11–15. http://www.sprechzimmer.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=3617 [gesehen 22.06.2012].

4. Tolerability and quality of life in ARB-treated patients. Am J Manag Care 2005; 11 (Suppl): S392–S394.

Fachkurzinformation nachstehend

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH

Dr. med. Hugo Leodolter

A-1160 Wien, Arnettgasse 3

Tel.: 01/4853505-625

Fax: 01/4853505-393

E-Mail: hugo.leodolter@gl-pharma.at

Fachkurzinformation zu dieser Seite

Valsax® 80 mg-Filmtabletten, Valsax® 160 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 80 mg Valsartan; 1 Filmtablette enthält 160 mg Valsartan. **Sonstige Bestandteile:** 80 mg, 160 mg Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Crospovidon (E1202), Magnesiumstearat (E572), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), vorverkleisterte Stärke, 80 mg Tablettenfilm: Opadry® II pink – 85G64757 bestehend aus: Polyvinylalkohol – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol 3350, Sojalecithin (E322), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172), 160 mg Tablettenfilm: Opadry® II yellow – 85G62511 bestehend aus: Polyvinylalkohol – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol 3350, Sojalecithin (E322), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Hypertonie: Behandlung der essentiellen Hypertonie. Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt: Behandlung von klinisch stabilen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer asymptomatischen, linksventrikulären systolischen Dysfunktion nach einem vor kurzen (12 Stunden bis 10 Tage) aufgetretenen Myokardinfarkt. **Herzinsuffizienz:** Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht gegeben werden können oder zusätzlich zu einem ACE-Hemmer, wenn Beta-Blocker nicht angewendet werden können. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, rein. **ATC-Code:** C09CA03. **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: 11.2012**

CO-Valsax® 80 mg/12,5 mg-Filmtabletten, CO-Valsax® 160 mg/12,5 mg-Filmtabletten, CO-Valsax® 160 mg/25 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Natriumstärkeglykolat, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. Tablettenfilm: Polyvinylalkohol – teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol 3350, Sojalecithin (E322). 80 mg/12,5 mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172). 160 mg/12,5 mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172).

(E172), Eisenoxid gelb (E172). **160 mg/25 mg:** Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. Die fixe Kombination CO-Valsal ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Valsartan, Hydrochlorothiazid, andere von Sulfonamiden abgeleitete, Substanzen oder einen der sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase. Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie. Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA03. **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:** 02.2012

Fachkurzinformation zur 1. Umschlagseite

Candeblo 8 mg-Tabletten, Candeblo 16 mg-Tabletten, Candeblo 32 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil. 1 Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile:** 8 mg, 16 mg, 32 mg: Mannitol, Maisstärke, Eisenoxid rot (E172), Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat. 16 mg, 32 mg: mikrokristalline Cellulose. **Anwendungsgebiete:** Candeblo ist angezeigt zur: – Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen. – Behandlung von erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 40%) zusätzlich zu einer Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern oder wenn ACE-Hemmer nicht toleriert werden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. – Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, rein; **ATC-Code:** C09CA06. **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:** 02.2013

Candeblo plus 8 mg/12,5 mg-Tabletten, Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-Tabletten, Candeblo plus 32 mg/12,5 mg-Tabletten, Candeblo plus 32 mg/25 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Candeblo plus 8 mg/12,5 mg-, 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Mannitol, Maisstärke, Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat. Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Eisenoxid gelb (E172). Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Eisenoxid rot (E172). **Anwendungsgebiete:** Candeblo 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, gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. – Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO). – Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. – Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie. – Gicht. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten + Diuretika; **ATC-Code:** C09DA06. **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:** 12.2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 52 und Pharma-News auf Seite 86

Cenipres 10 mg/20 mg Tabletten. Zusammensetzung: 10 mg Enalaprilmaleat, 20 mg Nitrendipin. **Hilfsstoffe:** Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Cenipres darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: – bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels – bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) sowie hereditärem/diopathischem angioneurotischem Ödem – Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft – bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall – bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere) – bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten – bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker; **ATC-Code:** C09BB06. **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** FERRER INTERNACIONAL S.A., Gran Vía de Carlos III, 94. 08028 – Barcelona (Spanien). **Stand der Fachkurzinformation:** Februar 2011. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 75

Concor® 5 mg-Filtabletten, Concor® 10 mg-Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Concor® 5 mg-Filtablette enthält 5 mg Bisoprolol Hemifumarat. Concor® 10 mg-Filtablette 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, Zimbargasse 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 Filtabletten, Concor® Cor 2,5 mg Filtabletten, Concor® Cor 3,75 mg Filtabletten, Concor® Cor 5 mg Filtabletten, Concor® Cor 7,5 mg Filtabletten, Concor® Cor 10 mg Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filtablette 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: Tablettkern: Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettüberzug: Dimeticon, Talkum, Macrogol 400,

Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor® Cor 2,5 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor® Cor 3,75 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor® Cor 5 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor® Cor 7,5 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor® Cor 10 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbargasse 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-Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn die alleinige Therapie mit β -Blockern oder Diuretika nicht ausreichend wirksam ist. **Gegenanzeigen:** – bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, oder andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates; – akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert; – kardiogener Schock; – AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher); – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); – sinuatrialer Block; – symptomatische Bradykardie; – ausgeprägte Hypotonie (systolisch weniger als 90 mmHg); – schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung; – schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom; – unbehandeltes Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“); – therapieresistenter Kaliummangel; – schwere Hyponatriämie; – Hyperkalzämie, – schwere Nierenfunktionsstörung mit Oligurie und Anurie (Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml und/oder Kreatininclearance unter 30 ml/min); – akute Glomerulonephritis; – schwere Leberfunktionsstörung, einschließlich Präkoma und Koma hepaticum; – metabolische Azidose; – Gicht; – Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiver-Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, **ATC Code:** C07BB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Maisstärke, Kalziumhydrogenphosphat, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Macrogol, Dimeticon, Eisenoxidrot (E172), Eisenoxidschwarz (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbargasse 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 54

Olmotec® 10 mg Filtabletten. Olmtec® 20 mg Filtabletten. Olmtec® 40 mg Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmtec® 10 mg Filtabletten: Eine Filtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil. Olmtec® 20 mg Filtabletten: Eine Filtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil. Olmtec® 40 mg Filtabletten: Eine Filtablette 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. Film-Überzug: Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Olmtec® Filtabletten, 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

Olmtec Plus® 20 mg/12,5 mg Filtabletten. Olmtec Plus® 20 mg/25 mg Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmtec Plus® 20 mg/12,5 mg Filtabletten: Jede Filtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmtec Plus® 20 mg/25 mg Filtabletten: Jede Filtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Olmtec Plus® 20 mg/12,5 mg Filtabletten: Jede Filtablette enthält 110,7 mg Lactose-Monohydrat. Olmtec Plus® 20 mg/25 mg Filtabletten: Jede Filtablette enthält 98,2 mg Lactose-Monohydrat. Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, niedrig substituierte Hypromellose, Hypromellose, Magnesiumstearat. Film-Überzug: 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 Olmtec 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, Hyperkalzämie, 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

Olmtec Plus® 40 mg/12,5 mg Filtabletten. Olmtec Plus® 40 mg/25 mg Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmtec Plus® 40 mg/12,5 mg Filtabletten: Eine Filtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmtec Plus® 40 mg/25 mg Filtabletten: Eine Filtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Film-Überzug: Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)oxid gelb (E 172), Eisen(III)oxid rot (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie. Die fixen Kombinationen Olmtec 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, Hyperkalzämie, 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 Filtabletten, Sevika® 40 mg/5 mg Filtabletten, Sevika® 40 mg/10 mg Filtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika® 20 mg/5 mg Filtabletten: Eine Filtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/5 mg Filtabletten: Eine Filtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/10 mg Filtabletten: Eine Filtablette 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 hochdisperses Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Film-Überzug: 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 Filtabletten), Eisen(III)-oxid, rot (E 172) (nur Sevika 40 mg/10 mg Filtabletten). **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 Schwangerschaftstrimenon;

stark eingeschränkte Leberfunktion und Gallenwegsobstruktion. Sevika® ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schwere Hypotonie, Schock (einschließlich 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: August 2012

Sevika® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg, 40 mg /10 mg /12,5 mg, 40 mg /10 mg /25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. 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 Hypokalämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. Sevika® HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, 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

Fachkurzinformation zur 4. Umschlagseite und Pharma-News auf Seite 87

Sortis® 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten

Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat) Liste der sonstigen Bestandteile: Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (10 mg Filmtablette: 27,25 mg, 20 mg Filmtablette: 54,50 mg, 40 mg Filmtablette: 109,00 mg, 80 mg Filmtablette: 218,00 mg), Croscarmellose-Natrium, Polysorbat 80, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. Hypromellose, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Simethiconemulsion [USP], Stearat-Emulgatoren, Verdickungsmittel, Benzoesäure, Sorbinsäure. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie: Die Anwendung von Sortis ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 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. Sortis 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Sortis ist kontraindiziert bei Patienten • mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels • mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes • in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer. **ATC-Code:** C10AA05. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Stand der Information: Juni 2012

Atorvastatin Pfizer 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten

Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat). *Liste der sonstigen Bestandteile:* Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (10 mg Filmtablette: 27,25 mg, 20 mg Filmtablette: 54,50 mg, 40 mg Filmtablette: 109,00 mg, 80 mg Filmtablette: 218,00 mg), Croscarmellose-Natrium, Polysorbat 80, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hypromellose, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Simethiconemulsion, Stearat-Emulgatoren, Verdickungsmittel, Benzoesäure, Sorbinsäure. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie: Die Anwendung von Atorvastatin Pfizer ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 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. Atorvastatin Pfizer 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Atorvastatin Pfizer ist kontraindiziert bei Patienten • mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels • mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes • in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer. **ATC-Code:** C10AA05 **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Stand der Information: Juni 2012

Sortis® hat sein Generikum!

Wägen Sie ab.

