

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)

Richtlinien-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Klinischer Einsatz der interventionellen renalen Sympathikusdenervierung: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie 2013

T. Weber, R. Zweiker, B. Watschinger, et al.

Nutzen-Risiko-Profil von Aspirin in der Primär- und Sekundärprävention

J. Siller-Matula

RUBRIKEN

Durch meine Brille: Renale Sympathikusdenervation: Hype or Hope?

J. Slany

ESH-Newsletter: How to Identify Coronary Artery Disease in an Asymptomatic Hypertensive Patient? / Diagnose der Koronaren Herzerkrankung beim asymptomatischen hypertonen Patienten

C. Tsioufis, K. Dimitriadis, C. Thomopoulos, et al.



Hypertension News-Screen

Kongressbericht: 23. Jahrestagung der ESH

J. Slany

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Aktuelles: „Check around the Clock“: Neue Ansätze in der Blutdruckbeurteilung

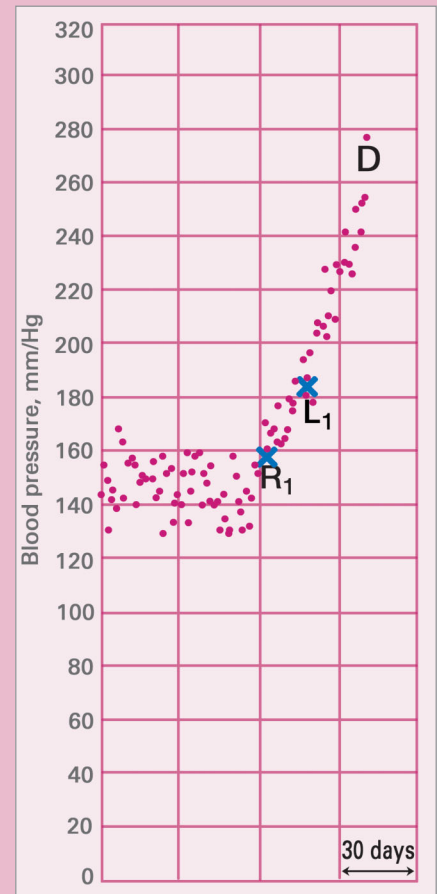
T. Weber

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

www.hochdruckliga.at



Indexed in EMBASE/Scopus

www.kup.at/hypertonie

Member of the





*dual & stoffwechselneutral
ins Blutdruckziel* ●

Cenipres®
1 Tablette täglich  gegen Hypertonie



 Gebro Pharma

Editorial

J. Slany 97

Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)

Richtlinien-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie 99

Klinischer Einsatz der interventionellen renalen Sympathikusdenervierung: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie 2013

T. Weber, R. Zweiker, B. Watschinger, P. Grüner, C. Koppelstätter, M. C. Brandt, J. Horina, H. Brussee,
K. Hohenstein, T. Lambert, J. Auer, U. C. Hoppe, B. Eber 110

Nutzen-Risiko-Profil von Aspirin in der Primär- und Sekundärprävention

J. Siller-Matula 118

RUBRIKEN

Durch meine Brille

Renale Sympathikusdenervation: Hype or Hope?

J. Slany 120

European Society of Hypertension Scientific Newsletter

How to Identify Coronary Artery Disease in an Asymptomatic Hypertensive Patient? / Diagnose der Koronaren Herzerkrankung beim asymptomatischen hypertonen Patienten



C. Tsioufis, K. Dimitriadis, C. Thomopoulos, A. J. Manolis, E. Agabiti-Rosei 121

Hypertension News-Screen

J. Slany 126

C. Koppelstätter 127

Kongressbericht

23. Jahrestagung der European Society of Hypertension

J. Slany 128

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

129

Nachruf Univ.-Prof. DDr. Walter Hörl

B. Watschinger 130

Aktuelles

„Check around the Clock“: Neue Ansätze in der Blutdruckbeurteilung

T. Weber 131

Pharma-News

132

Impressum

125

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.

ITERIUM®

Das sympathische Antihypertensivum



Metabolisches
Syndrom^{3,4,7,8}



Perimenopausale
Disposition⁵



Altersbedingte
Hypertonie¹



Stressbedingte
Hypertonie⁶

zur Kombination^{1,2} mit:

ACE-Hemmer

AT₂-Antagonist

Ca-Kanalblocker

Diuretikum



bei Bedarf Steigerung
auf 1-0-1 nach 1 Monat²

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

² Fachinformation Stand 03/2013

³ De Luca N et al., 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 Esler M et al., J Hypertens 2004;22:1529-1534

⁷ Yildiz G et al., Chronobiol Int. 2001; 1225-1226

⁸ Hugget R et al., Hypertension 2004;44:847-852

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 Laktose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Laktose, 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. **Dosierung und Art der Anwendung:** Die empfohlene Richtdosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens. Bei Niereninsuffizienz ist bei einer Kreatininclearance >15 ml/min keine Anpassung der Dosierung erforderlich. **Gegenanzeigen:** Iterium darf nicht angewendet werden (kontraindiziert): bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile, bei schwerer Depression, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min), in Kombination mit Suloprid. **Warnhinweise:** Bei Absetzen von Iterium sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, ein plötzliches Abbrechen der Behandlung darf nicht erfolgen. Patienten mit kürzlich aufgetretenen Gefäßstörungen (Schlaganfall, Myokardinfarkt) sind bei einer Behandlung mit Iterium zu überwachen und in regelmäßigen Abständen medizinisch zu kontrollieren. Der Konsum von Alkohol während der Behandlung wird nicht empfohlen. Iterium sollte nicht in Kombination mit β -Blockern, welche zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol), angewendet werden. Hilfsstoffe: Enthält Laktose. **Wechselwirkungen:** Kontraindizierte Kombinationen: Suloprid. Nicht empfohlene Kombinationen: Alkohol, Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol). Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern: Baclofen, Beta-Blocker, Arzneien, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Suloprid), Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten: Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide, Tetracosactid, Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate, Benzodiazepine, Anxiolytika – andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin) andere zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Indoramin. **Fertilität* Schwangerschaft:** Iterium sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. **Stillzeit:** von einer Behandlung mit Iterium wird während der Stillzeit abgeraten. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:** Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigt werden. **Nebenwirkungen:** Häufig: Palpitationen, Benommenheit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Gastralgie, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Verstopfung, Pruritus, Rash, Muskelkrämpfe, kalte Extremitäten, Ödeme, Asthenie, Müdigkeit nach Anstrengung, Sexuelle Dysfunktion, Angst, Depression, Schlaflosigkeit. Selten: Kurzatmigkeit, Übelkeit, Hitzewallungen, orthostatischer Hypotonus. **Überdosierung* Pharmakodynamische Eigenschaften:** Iterium, ein Oxazolin mit blutdrucksenkenden Eigenschaften, bindet selektiv an Imidazolinrezeptoren (I1) in den vasomotorischen bulbären Zentren und in der Peripherie, vor allem im Bereich der Niere. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Imidazolin-Rezeptoragonisten, ATC-Code: C02AC06. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Polyamid-Al-PVC-Blisterstreifen mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durchdrückrücken in einer Faltschachtel. Packungen zu 30 Stück. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** SERVIER AUSTRIA GMBH, Mariahilferstraße 20/5, 1070 Wien. office@at.netgrs.com. **Rezeptpflicht / Apothekepflicht:** Rezept- und apothekepflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand März 2013.

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Es ist so weit! In einer Parforceaktion ist es gelungen, rechtzeitig vor der Jahrestagung der ÖGH/ÖGN die neuen Hochdruckleitlinien der ÖGH fertig zu stellen. Wesentliche Neuerungen sind das Postulat, die Diagnose einer Hypertonie an entsprechende Blutdruckwerte eines 24-h-Blutdruckmonitorings oder alternativ von multiplen Selbstmessungen zu binden, und die Vereinheitlichung der Blutdruckzielwerte auf $< 140/90$ mmHg bei fast allen Patienten. Erstmals wird auf die Besonderheiten der Hypertonie bei Jugendlichen und sehr alten Patienten eingegangen. Eine weitere Task-Force-Gruppe der ÖGH hat unter Federführung von **Dozent Weber** Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der resistenten Hypertonie mit besonderer Berücksichtigung der renalen Sympathikusdenervation erarbeitet. Frau **Dozent Siller-Matula** befasst sich mit der Problematik der Plättchenhemmung beim Hypertoniker. Die Risiken von Aspirin bezüglich zerebraler Blutungen sind – bei nicht ganz einheitlicher Literaturmeinung – wahrscheinlich höher als bei Normotonikern. Welche Rolle die Qualität der Blutdruckeinstellung und ein höheres Alter spielen, ist weitgehend unbekannt. Bei Patienten mit niedrigem oder mäßig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist jedenfalls Zurückhaltung geboten.

Der ESH-Newsletter befasst sich diesmal mit der schwierigen, aber wichtigen Diagnostik der stummen Myokardischämie bei Hypertonikern. Diese häufige subklinische Organschädigung mit der oft unterschätzten Gefahr des plötzlichen Herztodes wird aus unerklärlichen Gründen in den Hypertoni guidelines nur am Rande erwähnt.

Ein weiteres Highlight in der 80-jährigen Geschichte seit Entdeckung des RAS war der Nachweis einer blutdrucksteigernden Substanz, extrahiert aus dem Venenblut ischämischer Nieren durch Braun-Menendez und Mitarbeiter [J Physiol 1940; 98: 283–98]. Sie wiesen aufgrund derselben chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dieser damals Hypertensin genannten Substanz (heute Angiotensin II) nach, dass sie identisch war mit jener, die durch Interaktion von Renin und Blutglobulinen entsteht. Aus ihren Experimenten schlossen sie, dass Hypertensin keiner der bekannten pressorischen Substanzen entsprach. Sie erkannten, dass die drucksteigernde Wirkung von Renin auf der Bildung von Hypertensin beruht und dieser Mechanismus für die Hypertonie bei renaler Ischämie entscheidend ist.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen, wie immer,

Ihr J. Slany



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-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 135



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



Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)

Richtlinien-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie*

■ Anleitung zum Gebrauch der vorliegenden Empfehlungen

Die vorliegenden Empfehlungen sollen behandelnden Ärzten Unterstützung für die Diagnostik und Therapie hypertensiver Patienten bieten. Sie sind allgemeiner Natur und richten sich explizit an Ärzte, da diese aufgrund ihrer medizinischen Ausbildung in der Lage sind, individuell sinnvolle und notwendige Abweichungen von den Empfehlungen einzuschätzen und vorzunehmen, wenn diese aufgrund einer speziellen Situation (Verfügbarkeit der Mittel, Restriktionen anderer Art, individueller Patientenwille/-bedürfnis etc.) erforderlich sind. Jeder Arzt, der sich auf die Empfehlungen bezieht, ist dafür verantwortlich, die Sinnhaftigkeit, Anwendbarkeit sowie deren Umsetzung im jeweiligen Einzelfall zu überprüfen. Die Empfehlungen richten sich primär nicht an andere Berufsgruppen und sind in ihrer Art daher nicht ohne Weiteres bzw. ohne vorherige Diskussion als Grundlage für Entscheidungen anderer Fachgruppen, z. B. administrativer oder regulatorischer Institutionen, geeignet.

Vertiefende Empfehlungen zu den einzelnen Themen wurden 2012 im *Journal für Hypertonie* publiziert oder sind in Vorbereitung.

■ Diagnostik und Klassifikation der Hypertonie

In der Bevölkerung steigt der systolische Blutdruck bis etwa zum 80. Lebensjahr kontinuierlich an. Der diastolische steigt etwa bis zum 50. Lebensjahr und sinkt danach ab. Dadurch steigt die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck – der Pulsdruck – ab dem mittleren Lebensalter stark an.

Dementsprechend wird das kardiovaskuläre Risiko bis zum 50. Lebensjahr sowohl von der Höhe des diastolischen als auch des systolischen Blutdrucks bestimmt, danach kommt dem erhöhten systolischen Blutdruck sowie dem Pulsdruck eine wesentlichere Bedeutung zu.

Die Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte kann durch unterschiedliche Messmethoden erfolgen. Häufig wird

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte bei Arztmessung (mmHg)

Kategorie	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hoch normal	130–139	und/oder	85–89
Grad-1-Hypertonie	140–159	und/oder	90–99
Grad-2-Hypertonie	160–179	und/oder	100–109
Grad-3-Hypertonie	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

die durch die Europäische Gesellschaft für Hypertonie (ESH) verwendete Einteilung verwendet (Tab. 1).

Die ÖGH empfiehlt für die Diagnose der Hypertonie die Durchführung eines ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmonitorings. Alternativ dazu kann bei fehlender Durchführbarkeit des Monitorings durch mindestens 30 Selbstmessungen mit einem validierten Gerät die Diagnose Hypertonie gestellt werden. Ordinationsmessungen sollen als Screening dienen, sind aber für die Diagnose Hypertonie beim individuellen Patienten nur bedingt verwertbar.

Das ambulante 24-Stunden-Blutdruckmonitoring soll bei allen Patienten mit Ordinationsblutdruckmessungen > 140/90 mmHg zur Absicherung der Diagnose Hypertonie herangezogen werden. Dafür sind validierte Messgeräte zu verwenden. Bei Verwendung der Blutdruckselbstmessung müssen Patienten in der Technik der Selbstmessung strukturiert geschult und kontrolliert werden. Selbstmessungen sollen anfänglich morgens und abends jeweils 2–3-fach erfolgen und dokumentiert werden, vorzugsweise durch automatische Speicherung. Da bei Selbstmessungen und 24-h-Blutdruckmessungen Weißkitteleffekte vermieden werden, liegen die damit gewonnenen Werte im Durchschnitt tiefer als Ordinationsmessungen. Auch durch wiederholte automatische Messungen (3–5) in Ordination bzw. Spital in Abwesenheit von Arzt und Pflegekraft kann der Weißkitteleffekt minimiert werden.

Die Grenzwerte von normalem und erhöhtem Blutdruck sind für die verschiedenen Messmethoden in Tabelle 2 zusammengefasst. Indikationen für die Durchführung eines ambulanten 24-h-Blutdruckmonitorings wurden in Ausgabe 3/2012 des *Journals für Hypertonie* besprochen. Die Klassifikation der Hypertonie in verschiedene Grade gibt Anhaltspunkte für die Dringlichkeit einzuleitender therapeutischer Maßnahmen, hat aber vor allem epidemiologische Bedeutung. Die ambulante 24-h-Blutdruckmessung erlaubt vor allem durch die hohe

* siehe Anhang

Eingelangt und angenommen am 1. August 2013

Aus der Richtlinien-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Watschinger, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;
E-Mail: bruno.watschinger@meduniwien.ac.at

Tabelle 2: Blutdruckklassifikation mit verschiedenen Messmethoden

Methoden/Kategorie	Hypertonie Grad 1 (mmHg)	Hypertonie Grad 2 (mmHg)
Arztmessung	≥ 140/90	≥ 160/100
ABDM/24 h	≥ 130/80	≥ 145/90
Tag (wach)	≥ 135/85	≥ 150/95
Nacht (Schlaf)	≥ 120/70	≥ 135/85
Selbstmessung	≥ 135/85	≥ 150/95

Tabelle 3: Basisuntersuchungen bei arterieller Hypertonie

Anamnestische Hinweise auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie

Positive Familienanamnese (Hypertonie, Schlaganfall, Herzinsuffizienz), bekannte Nierenerkrankung, Kopfschmerzen, Palpitationen, plötzliche Schweißausbrüche, Sehstörungen u. a.

Klinisch-physikalische Untersuchung

- Bauchumfang (Grenzwerte 102 cm bei Männern, 88 cm bei Frauen)
- Strömungsgeräusche über Arterien (Aorta, A. carotis, renalis, femoralis)
- Herzgeräusche (z. B. bei Aortenisthmusstenose, Aortenklappeninsuffizienz)
- Hinweis auf sekundäre Hypertonieformen wie M. Cushing, polyzystische Nierenerkrankung, Coarctatio aortae, Akromegalie etc.

Laborbefunde

- Nüchternblutzucker, HbA_{1c}, orale Glukosebelastung (bei Diabetes-Verdacht)
- Lipidstatus (Gesamtcholesterin-, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride), Hämatokrit bzw. Hämoglobin
- Nierenparameter (Serum-Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate [eGFR], Harnstoff)
- Harnsäure
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid)
- Harnsteststreifen und Sediment, quantitative Albuminausscheidung

Apparative Diagnostik

- Sonographie der Nieren
- EKG

Tabelle 4: Risikofaktoren, subklinische Organschäden und Folge- bzw. Begleiterkrankungen

Risikofaktoren

- Alter (Frauen > 65a, Männer > 55a)
- Positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen wie z. B. Myokardinfarkt, zerebraler Insult (Frauen < 65a, Männer < 55a)
- Rauchen
- Dyslipoproteinämie
- Viszerale Adipositas (Bauchumfang Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm)
- Pathologische Glukosetoleranz oder Nüchtern-Blutzucker 102–125 mg/dl

Subklinische Organschäden

- Herz (EKG, Echokardiographie)
 - Linksherzhypertrophie
 - Kardiale Dysfunktion
- Niere
 - Einschränkung der Nierenfunktion: GFR oder Kreatinin-Clearance 30–60 ml/Min./1,73 m²
 - Albuminurie (> 30 mg/24 Stunden oder Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanharn von > 30 mg/g)
- Gefäße
 - Gefäßsteifigkeit
 - + Pulsdruck (Brachialarterie) > 60 mmHg
 - + Aortale oder Karotis-Femorale-Pulswellengeschwindigkeit > 10 m/Sek.
 - Karotisplaques
 - Karotis-Intima-media-Dicke > 0,9 mm
 - Knöchel-Arm-Index < 0,9
- Augenhintergrund
 - Geringe Veränderungen unspezifisch; ausgeprägte Retinopathie bei schwerer Hypertonie

Folge- und Begleiterkrankungen

- Herzerkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz)
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen (ischämischer oder hämorrhagischer Insult, TIA)
- Arterielle Verschlusskrankheit
- Fortgeschrittene Retinopathie (Blutungen, Exsudate, Ödem)
- Diabetes mellitus
- Nierenerkrankungen

Anzahl an Messwerten (ca. 80–90 Werte/24 h) eine Darstellung der individuellen Bandbreite des Blutdruckverhaltens. Ihre Ergebnisse schließen zuverlässig Weißkitteleffekte aus und machen die Diagnose der maskierten Hypertonie (= Ordinationsblutdruckwerte < 140/90 mmHg bei gleichzeitig pathologischen 24-h-Messwerten) möglich. Für die individuelle Prognosebeurteilung sind neben der absoluten Höhe der Blutdruckwerte insbesondere die zirkadiane Blutdruckrhythmik sowie die nächtlichen Blutdruckhöhen heranzuziehen.

■ Erweiterte Diagnostik/Risikostratifizierung

Die Hypertonie stellt einen der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren dar. Bei jedem Patienten soll eine genaue Anamnese, eine klinisch-physikalische Krankenuntersuchung sowie eine Basisdiagnostik, die in Tabelle 3 dargestellt ist, durchgeführt werden.

Über die Basisdiagnostik (Tab. 3) hinaus muss festgestellt werden, inwieweit Risikofaktoren oder schon subklinische (= asymptomatische) Organschäden vorliegen. Diese stellen

wichtige Zwischenstufen in der Entwicklung manifester Herz-Kreislauf-Krankheiten dar, sind einer apparativen Diagnostik meist gut zugänglich und bedingen bei ihrem Vorhandensein ein umfassendes kardiovaskuläres Risikomanagement (Blutdruck, Lipide, Diabetes, Nikotinabusus, Lebensstil).

Die Suche nach subklinischen Organschäden betrifft Arterien (Gefäßsteifigkeit, Intima-media-Dicke der Karotiden, Karotisplaques, Knöchel-Bein-Index), Herz (Linksherzhypertrophie, diastolische Dysfunktion) sowie die Niere (Albuminurie, eingeschränkte Nierenfunktion) – siehe Tabelle 4. Darüber hinaus können auch stumme zerebrovaskuläre und koronare Läsionen oder eine Endotheldysfunktion hypertensive Organschäden anzeigen.

■ Epidemiologie der arteriellen Hypertonie

Bluthochdruck gilt weltweit als der führende Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität. Schätzungen gehen davon aus, dass 54 % aller Schlaganfälle und beinahe die Hälfte (47 %) der ischämischen Herzerkrankungen durch erhöhten Blutdruck bedingt sind und durch eine

adäquate Behandlung verhindert werden könnten. Damit ist die arterielle Hypertonie für 13,5 % von vorzeitigen Todesfällen und 6 % von Erwerbsunfähigkeit verantwortlich.

Epidemiologische Studien beschreiben, dass ca. ¼ der erwachsenen Bevölkerung weltweit hyperten ist mit einer großen Streuung von 20–50 %. Durch Lebensstilmodifikation und verbesserte Behandlung ist ein Absinken des mittleren systolischen Blutdrucks in der erwachsenen Bevölkerung in Nordamerika und im westlichen Europa über die vergangenen Jahrzehnte zu vermerken. Parallel dazu wird in diesen Regionen auch eine Verminderung der Schlaganfallmortalität beobachtet.

In der österreichischen Bevölkerung zeigte sich in wiederholten Umfragen in den vergangenen 3 Jahrzehnten ein zunehmendes Bewusstsein für die Gefahren und Risiken der Hypertonie, aber keine Änderung beim Wissen über den eigenen Blutdruck. Weiterhin besteht eine Fehleinschätzung bezüglich der Symptome der Hypertonie. 61 % glauben, einen Bluthochdruck sofort oder nach einiger Zeit auch ohne Blutdruckmessung selbst zu erkennen.

Die Dunkelziffer an nicht diagnostizierten Hypertonikern ist vermutlich weiterhin hoch. Viele Patienten erreichen trotz Behandlung die Blutdruckziele nicht. Mögliche Gründe umfassen mangelndes Bewusstsein, Compliance und Adhärenz sowie Probleme beim Zugang zum Gesundheitssystem, aber auch therapeutische Trägheit („therapeutic inertia“) des Behandlers.

■ Therapieindikation/Therapieziele

Das kardiovaskuläre Risiko nimmt mit zunehmender Höhe des Blutdrucks zu. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass ab Blutdruckwerten > 120/80 mmHg das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen loglinear ansteigt. Es ist derzeit nicht gesichert, dass eine medikamentöse Therapie bei hoch normalen Blutdruckwerten das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Allerdings sollte im Falle des Vorliegens von einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren bei Blutdruckwerten in diesem Bereich eine nicht-medikamentöse Therapie begonnen und konsequent beibehalten sowie in regelmäßigen Abständen Blutdruckmessungen durchgeführt werden. Änderungen des Lebensstils sind in der Lage, den Blutdruck zu senken bzw. ein weiteres Ansteigen zu verhindern oder zu verzögern.

Für die Indikationsstellung zur Einleitung einer medikamentösen Therapie spielt neben der absoluten Höhe des Blutdrucks auch das Ausmaß des kardiovaskulären Gesamtrisikos eine wesentliche Rolle. Dieses wird durch Risikofaktoren, subklinische Organschäden und Folge- bzw. Begleiterkrankungen bestimmt (Tab. 4).

Prinzipiell ist eine medikamentöse Therapie ab einem Blutdruck > 140/90 mmHg indiziert (Tab. 5). Das primäre Anliegen ist eine maximale Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Dies verlangt die Behandlung aller assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardialen, vaskulären und renalen Begleiterkrankungen, wie auch

Tabelle 5: Therapieindikation (für spezielle Folge- bzw. Begleiterkrankungen siehe auch entsprechende Kapitel). Das Therapieziel bei hypertonen Patienten ist im Allgemeinen für Arztmessungen < 140/90 mmHg, für 24-h-Messungen < 130/80 mmHg, für Selbstmessung < 135/85 mmHg. Lebensstiländerungen sind für alle Patienten, wenn erforderlich, unabhängig von einer medikamentösen Therapie zu empfehlen. Eine medikamentöse Therapie ist ab einem Blutdruck von > 140/90 mmHg indiziert.

Blutdruck hoch normal (130–139/85–89 mmHg)

- Keine anderen RF: keine medikamentöse Blutdruckintervention
- 1–2 weitere RF: Blutdruckmonitoring (häufig); keine medikamentöse Blutdruckintervention
- > 3 RF oder Diabetes oder chronische Niereninsuffizienz Stadium 3 oder Zielorganschäden: keine medikamentöse Blutdruckintervention
- Kardiovaskuläre/renale Begleiterkrankungen: keine medikamentöse Blutdruckintervention

Hypertonie Grad 1 (140–159/90–99 mmHg)

- Keine anderen RF: MED nach Verlaufskontrolle (innerhalb von Monaten)
- 1–2 weitere RF: MED nach kurzer Verlaufskontrolle (Wochen)
- > 3 RF: MED nach kurzer Verlaufskontrolle (Wochen)
- Diabetes oder CKD-Stadium G3 oder subklinische Organschäden: MED (unmittelbar)
- Kardiovaskuläre/renale Begleiterkrankungen (CKD-Stadium ≥ G4): MED (unmittelbar)

Hypertonie Grad 2 (160–179/100–109 mmHg)

- Keine anderen RF: MED nach Verlaufskontrolle (innerhalb von Wochen)
- 1–2 weitere RF: MED nach sehr kurzer Verlaufskontrolle
- > 3 RF oder Diabetes oder CKD-Stadium G3 oder subklinische Organschäden: MED (unmittelbar)
- Kardiovaskuläre/renale Begleiterkrankungen (CKD-Stadium ≥ G4): MED (unmittelbar)

Hypertonie Grad 3 (> 180/110 mmHg)

- Keine anderen RF: MED (unmittelbar)
- 1–2 RF: MED (unmittelbar)
- 3 RF oder Diabetes oder CKD-Stadium G3 oder Zielorganschäden: MED (unmittelbar)
- Kardiovaskuläre/renale Begleiterkrankungen CKD-Stadium ≥ G4): MED (unmittelbar)

RF: Risikofaktoren; MED: medikamentöse Therapie; CKD-Stadium G3: moderat verminderte GFR 30–59 ml/Min./1,73 m²; CKD-Stadium G4: stark verminderte GFR 15–29 ml/Min./1,73 m²

Der Hinweis auf Verlaufskontrollen bezieht sich auf die Arztmessung. Wenn das Vorliegen eines Bluthochdrucks durch ABDM oder Selbstmessungen gesichert ist, kann bei gegebener Blutdruckhöhe und entsprechenden Begleitfaktoren eine Therapie eingeleitet werden.

das adäquate Management des Blutdrucks *per se*. Aufgrund gesicherter Daten kann eine Blutdrucksenkung auf Werte < 140/90 mmHg für alle Patienten empfohlen werden, die dies tolerieren. Für bestimmte selektierte Risikopopulationen (siehe entsprechende Kapitel) können die Zielblutdruckwerte davon abweichen.

■ Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Ab einem Blutdruck > 120/80 mmHg soll eine Lebensstilanalyse und -beratung erfolgen. Die in Tabelle 6 angeführten Maßnahmen können den Blutdruck möglicherweise positiv beeinflussen. Teilweise werden auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Insulinresistenz, Dyslipidämie usw.) positiv beeinflusst. Im günstigsten Fall kann ein erhöhter Blutdruck wieder in den Normalbereich zurückgeführt und eine anfangs

Tabelle 6: Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie

- Gewichtsreduktion (Diät + Bewegungstherapie) bei Übergewichtigen: –5 kg Körpergewicht –4,4/–3,6 mmHg
- Reduktion der Kochsalzzufuhr auf 5–6 g NaCl/Tag –5/–3 mmHg. Regelmäßige Ausdauerbelastung mit mindestens mittlerer Belastungsintensität von ≥ 30 Minuten/Tag an ≥ 5 Tagen der Woche –7/–5 mmHg, oder weniger häufig und ergänzt mit Widerstandstraining
- Dynamisches Widerstandstraining 2–3×/Woche: –3 mmHg systolisch
- Kost mit geringem Fettanteil und wenig gesättigten Fetten, reich an Gemüse, Obst, fettarmen Milchprodukten, Fisch –11/–5,5 mmHg bei Hypertonikern, –3/–1 mmHg bei Normotensiven
- Reduktion eines erhöhten Alkoholkonsums auf < 30 g/Tag bei Männern und < 20 g/Tag bei Frauen –2 bis –4/–1 bis –2 mmHg
- Nikotinabstinenz senkt zwar den Blutdruck nicht, jedoch das kardiovaskuläre Risiko insgesamt
- Weitere, mäßig gut belegte bzw. umstrittene alternative Maßnahmen, die jeweils den systolischen Blutdruck um einige mmHg senken können: transzendente Meditation, Biofeedback, apparativ unterstützte Respirationsverlangsamung
- Keine Empfehlung wegen derzeit unzureichender oder negativer Datenlage: andere Relaxationstechniken, Yoga und Akupunktur, Supplementierung von Magnesium, Kalzium und Kalium (außer bei nachgewiesenen Mangelzuständen)

Die gelisteten Methoden und ihre Auswirkung auf den Blutdruck beziehen sich auf Metaanalysen und die dort ermittelten Durchschnittswerte bei Personen mit leicht bis mäßig erhöhtem Blutdruck (sofern nichts anderes angegeben). Im Einzelfall können die erreichten Blutdruckänderungen erheblich von den Angaben abweichen.

erforderliche medikamentöse Therapie ausgesetzt werden. Da es nur spärliche Daten dafür gibt, dass allein durch Lebensstilmaßnahmen die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Hypertonikern gesenkt werden kann, bzw. weil Maßnahmen wie NaCl- und Gewichtsreduktion kontroversiell diskutiert werden, darf der Beginn einer indizierten medikamentösen Therapie nicht verzögert werden.

■ Medikamentöse Therapie

Der Nutzen einer antihypertensiven Therapie liegt vor allem in der Blutdruckreduktion *per se*, deshalb sind prinzipiell alle blutdrucksenkenden Substanzen für die Therapie geeignet. Jede pharmakologische Therapie sollte darauf abzielen, durch Erreichen der Zielblutdruckwerte die Morbidität und Mortalität der Patienten maximal zu reduzieren. Prinzipiell soll auf eine lange Wirkdauer der eingesetzten Medikamente geachtet werden, um eine kontinuierliche und durchgehende Blutdrucksenkung zu erreichen.

Die Entscheidung, ob bei Therapieeinleitung mit einer Mono- oder einer Kombinationstherapie begonnen wird, muss individuell erfolgen und hängt von der Höhe des Ausgangsblutdrucks sowie vom gesamt-kardiovaskulären Risiko ab. Bei hohen Blutdruckwerten bzw. bei hohem kardiovaskulärem Risiko sollte mit einer Kombinationstherapie begonnen werden.

Als Substanzen der ersten Wahl bei unkompliziertem Bluthochdruck gelten Thiazide bzw. thiazidähnliche Diuretika niedrig dosiert, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB). Betablocker der neuen

Generation zeigen im Vergleich zu denen der früheren Generation deutlich bessere Begleiteigenschaften (Metabolik, zentraler Blutdruck), es gibt aber keine klinischen Endpunktstudien mit Hypertonikern, wie dies bei den Medikamenten der ersten Wahl der Fall ist. Alphablocker, zentral wirksame Sympathikolytika und Reninhemmer werden bei speziellen Indikationen oder als Komponenten einer Kombinationstherapie verwendet. Vasodilatoren wie Dihydralazin oder Minoxidil werden bei therapieresistenter Hypertonie ausschließlich in Kombinationen und bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika und Betablockern eingesetzt. Die zusätzliche Gabe eines niedrig dosierten Aldosteronantagonisten kann zu einer Verbesserung der Blutdruckeinstellung beitragen. Schleifendiuretika haben bei der Therapie der unkomplizierten Hypertonie keinen Stellenwert; sie spielen erst dann eine Rolle, wenn zusätzlich eine Herz- oder Niereninsuffizienz mit Hypervolämie vorliegt sowie in Kombination mit starken Dilatoren (insbesondere Minoxidil).

Prinzipiell sollten alle Substanzen – gegebenenfalls nach einer Titrationsphase – zumindest in der Standarddosis angepasst an den Einzelpatienten verordnet werden. Eine weitere Dosissteigerung ist meist nur mit einem geringen Blutdruckeffekt, aber oft mit einer Zunahme von Nebenwirkungen verbunden. Demgegenüber ist die Kombination zweier Antihypertensiva üblicherweise mit einem additiven und deshalb stärkeren blutdrucksenkenden Effekt verbunden (meist viel stärker als bei Verdoppelung der Dosis einer Monosubstanz). Manchmal kann auch eine hohe Dosierung erforderlich sein, um eine ausreichende Wirkung z. B. über 24 Stunden zu gewährleisten. Letztendlich müssen in vielen Fällen mehrere Medikamente verabreicht werden, um die Zielblutdruckwerte zu erreichen. Die Anpassung der Einnahmezeitpunkte z. B. früh und abends oder auch öfters kann ebenso zu einer Verbesserung der Blutdruckkontrolle über 24 Stunden beitragen. Grundsätzlich können alle Substanzen kombiniert werden, vorausgesetzt man wählt dafür Medikamente aus verschiedenen Wirkstoffklassen (Abb. 1). Die Kombination unterschiedlicher Hemmer des RAS-Systems (ACE-Hemmer, ARB, Reninhemmer) wird aufgrund der Ergebnisse mehrerer kontrollierter Studien nicht empfohlen bzw. wird sie als Kontraindikation betrachtet. Die Wahl der Kombinationen sollte individuell an den Patienten angepasst erfolgen und zusätzlich bestehende Erkrankungen oder Zustände berücksichtigen (Übergewicht, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Linksherzinsuffizienz, Nierenerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, höheres Alter, Schwangerschaft etc.). Die Patienten müssen auf die möglichen Nebenwirkungen der Medikamente, aber auch der Blutdrucksenkung *per se* wie z. B. Müdigkeit, Schwächegefühl und Schwindel, die meist rasch vorübergehen, hingewiesen werden. Die Gabe von Kombinationspräparaten (mehrere Wirkstoffe in einer Tablette) kann eine Verbesserung der Einnahmetreue durch den Patienten unterstützen, wobei langwirksamen Medikamenten der Vorzug zu geben ist. Hat man den Zielblutdruck erreicht und diesen über längere Zeit (einige Monate bis Jahre) aufrecht erhalten, kann versucht werden, unter engmaschiger Kontrolle die Therapie zu adaptieren und eventuell die Dosis langsam zu reduzieren bzw. einzelne Komponenten der Kombinationstherapie wegzulassen.

Abbildung 1: Antihypertensive Kombinationstherapie. Grüne Linien: bevorzugte Kombinationen; grün unterbrochene Linie: mit Einschränkungen nützliche Kombination; schwarz unterbrochene Linien: mögliche, aber weniger gut untersuchte Kombinationen; rote Linie: nicht empfohlene Kombination. Die Kombinationsmöglichkeit von Beta-blockern mit Kalziumantagonisten bezieht sich nur auf solche vom Dihydropyridin-Typ.

Aus [Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 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). Journal of Hypertension 2013; 31 (7): 1281–357] mit Genehmigung des Verlags.

Abbildung siehe Printversion

■ Therapieresistente Hypertonie

Wenn die Blutdruckzielwerte trotz Lebensstilmaßnahmen und einer antihypertensiven Kombinationstherapie aus mindestens 3 verschiedenen Medikamentenklassen, die optimal dosiert ist und ein Diuretikum umfassen sollte, nicht erreicht werden, spricht man von Therapieresistenz. Diese ist mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse verbunden. Nach Ausschluss einer Pseudoresistenz (z. B. fehlerhafte Blutdruckmessung, mangelnde Compliance) und eines Praxishochdrucks sollten eine sekundäre Hypertonieform ausgeschlossen und das Behandlungsregime sowie die Begleitmedikation überprüft werden (Tab. 7).

Zusätzlich zu den Medikamenten der ersten Wahl kann die Kombination mit Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (Aldosteron, Eplerenon) sowie Alphablockern (z. B. Doxazosin) eine deutliche Blutdrucksenkung bewirken. Bei echter Therapieresistenz, nach Ausschluss der in Tabelle 7 angeführten Punkte, stehen heute neben der medikamentösen Behandlung interventionelle Möglichkeiten (renale Sympathikusdenervierung, Baroreflexstimulation) zur Verfügung.

■ Patienten-Compliance

Die Patienten-Compliance bzw. Adhärenz zu den ärztlichen Empfehlungen stellt einen wesentlichen Erfolgsparameter in der Therapie der Hypertonie dar. Compliance setzt sich im Wesentlichen aus patientenabhängigen, krankheitsbedingten, therapiebedingten und sozioökonomischen Faktoren zusammen. Die Förderung der Compliance kann unter anderem durch eine umfassende Information im Rahmen einer strukturierten Schulung des Patienten erreicht werden. Diese kann sowohl als Einzel- als auch als Gruppenschulung durch den Arzt oder ein interdisziplinäres Team durchgeführt werden. In die Schulung des Patienten sollen folgende Punkte einfließen:

1. Leitliniengerechte Blutdruckselbstmessung und Zielwerte
2. Salz- und fettarme Ernährung anhand von Beispielen
3. Individuelle Möglichkeiten einer Ausdauerbelastung
4. Antihypertensive Therapie und ihre Nebenwirkungen
5. Selbstmanagement der hypertensiven Entgleisung

Tabelle 7: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf therapieresistente Hypertonie.

Ausschluss von:

- **Pseudoresistenz**
 - Inadäquate Messtechnik (Manschettenbreite und -länge, fehlende Ruhephase vor Messung etc.)
 - Inadäquates (nicht validiertes) Messgerät
 - Mangelnde Compliance/Adhärenz
- **Praxishochdruck (24-Stunden-Blutdruckmonitoring)**
- **Inadäquates Therapieregime**
- **Ungünstige Lebensstilfaktoren**
 - Adipositas
 - Vermehrter Kochsalzkonsum
 - Vermehrter Alkoholkonsum
- **Ungünstige Komedikation**
 - Nichtsteroidale Antirheumatika, Kortikosteroide, Sympathikomimetika (Schnupfenmittel), Stimulanzen (Kokain, Amphetamin etc.), Migränemittel (Triptane, Ergotamin-Derivate), orale Kontrazeptiva, Cyclosporin, Erythropoetin, pflanzliche Mittel, Lakritzenexzess
- **Sekundäre Hypertonie bzw. häufige Begleiterkrankungen**
 - Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
 - Renoparenchymatöse Hypertonie
 - Renovaskuläre Hypertonie
 - Primärer Hyperaldosteronismus
 - Phäochromozytom
 - M. Cushing
 - Koarktation der Aorta
 - Hyperthyreose

3. Individuelle Möglichkeiten einer Ausdauerbelastung
4. Antihypertensive Therapie und ihre Nebenwirkungen
5. Selbstmanagement der hypertensiven Entgleisung

Das Verständnis des Patienten für seine Erkrankung und deren mögliche Folgen trägt nicht nur positiv zur Arzt-Patienten-Beziehung bei, sondern fördert auch die konsequente Umsetzung von Lebensstilmodifikationen und die regelmäßige Einnahme der antihypertensiven Therapie. Nur durch Einbindung des Patienten als aktiven und verantwortungsvol-

len Partner im Therapiekonzept kann eine langfristige adäquate Blutdruckeinstellung gelingen.

Publizierte Analysen der Effekte von strukturierten Schulungsprogrammen zeigen signifikante Verbesserungen der kardiovaskulären Risikoparameter sowie der Blutdruckwerte.

■ Spezialfälle

Kardiale Erkrankungen

Hypertonie erhöht die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Patienten mit Herzerkrankungen. Eine medikamentöse Blutdrucksenkung ist bei Patienten mit KHK, diastolischer Herzinsuffizienz oder mit Arrhythmien ab Blutdruckwerten > 140/90 mmHg angezeigt. Bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz bzw. deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction sind weitgehend unabhängig vom Blutdruck Betablocker (Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol-Succinat oder Nebivolol) in langsam steigender Dosierung zusammen mit ACE-Hemmern (oder ARB), Diuretika und Aldosteronantagonisten (letztere in niedriger Dosis) indiziert. Das Ziel ist vordergründig nicht die Blutdrucksenkung, sondern Beschwerden, Hämodynamik und Prognose durch Hemmung der neurohumoralen Überaktivität zu bessern. Die gleichen Medikamente und langwirksame Kalziumantagonisten sind bei Patienten mit chronischer KHK mit oder ohne Angina pectoris und bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz indiziert. Alphablocker sollen zur Vermeidung einer inzidenten Herzinsuffizienz nur additiv zu ACE-Hemmern bzw. ARB verordnet werden. Im Anschluss an einen akuten Herzinfarkt sind Betablocker und ACE-Hemmer Mittel der ersten Wahl.

Bei KHK-Patienten besteht in Observationsstudien eine J-förmige Beziehung in der Relation von systolischem und diastolischem Druck zu Morbidität und Mortalität. Tiefe diastolische Werte sind Ausdruck einer erhöhten Gefäßsteifigkeit, vermutlich mit einer geringeren Koronarperfusion assoziiert und stellen besonders für nichtrevaskularisierte Patienten ein Risiko dar. Das Therapieziel ist auch bei der KHK ein systolischer Blutdruck < 140 mmHg. Dabei sollte der diastolische Blutdruck nicht < 70 mmHg gesenkt werden, was meist möglich ist, da Antihypertensiva den systolischen BD deutlich mehr als den diastolischen BD senken. Linksherzhypertrophie ist eine wesentliche Zielorganschädigung, die selbst bei asymptomatischen Hypertonikern mit schlechter Prognose einhergeht. Wegen der stärkeren Rückbildung der Linksherzhypertrophie werden ARB, ACE-Hemmer oder Kalziumantagonisten als Erstmedikation bevorzugt, reichen aber selten aus für eine ausreichende Blutdruckkontrolle.

Bei Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern sind primär Betablocker und in zweiter Linie Kalziumantagonisten vom Nichtdihydropyridintyp indiziert. Da der Bluthochdruck die häufigste Komorbidität bei Vorhofflimmern und vermutlich auch eine reversible Ursache dieser Rhythmusstörung darstellt, ist eine antihypertensive Behandlung zur primären Verhinderung von Vorhofflimmern sinnvoll, wobei bei allerdings inkonsistenter Datenlage der Einsatz von ARB oder ACE-Hemmern bei Patienten mit hypertonieassoziiierter Linksherzhypertrophie vorteilhaft sein dürfte.

Arterielle Erkrankungen

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) geht zumeist mit ausgedehnten atherosklerotischen Veränderungen in zahlreichen Strombahnen einschließlich extra- und intrazerebralen Gefäßen, Koronararterien und Aorta einher und wird durch Diabetes und Zigarettenrauchen massiv gefördert. In asymptomatischen und frühen klinischen Stadien kommen alle üblichen Antihypertensiva infrage, bevorzugt werden Hemmer des RAS und Kalziumantagonisten. Generell sind Betablocker bei PAVK nicht kontraindiziert. Aus pathophysiologischen Überlegungen sind Betablocker der ersten Generation (Propranolol, Sotalol) zu vermeiden. Auf alle Fälle soll eine Blutdrucksenkung schrittweise unter genauer Kontrolle der Symptome (Kognition bei zerebralen Durchblutungsstörungen, Gehstrecke bzw. Schmerzen bei peripherer Verschlusskrankheit) erfolgen. Die Progression von Karotisstenosen kann durch Blutdrucksenkung verlangsamt werden, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer haben sich als wirksamer als Diuretika und Atenolol erwiesen.

Bei Patienten mit chronischer Aortendissektion oder mit Aortenaneurysma wird eine rigoros überwachte Blutdrucksenkung auf Zielwerte < 135/80 mmHg, bei akuter Aortendissektion auf < 100 mmHg systolisch mittels einer Betablocker- und RAS-Hemmer-basierten Therapie empfohlen.

Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Bluthochdruck ist der wichtigste beeinflussbare Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse. Zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck und dem Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse besteht altersunabhängig eine positive, kontinuierliche loglineare Beziehung, die im systolischen Bereich bei 110 (115) mmHg, im diastolischen bei 70 (75) mmHg beginnt und bis in hohe RR-Bereiche nachweisbar ist.

Die mittels ABDM erhobenen Blutdruckwerte – insbesondere die nächtlichen – erwiesen sich im Vergleich zu den in der Ordination gemessenen als sensitivere Marker zerebrovaskulärer Ereignisse.

Die effektivste Methode zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls ist die Senkung eines erhöhten Blutdrucks. Dafür eignen sich alle Antihypertensivaklassen und -kombinationen, vorausgesetzt sie senken den Blutdruck möglichst in den jeweiligen Zielbereich. In einigen Studien und Metaanalysen gibt es Hinweise auf eine zerebroprotektive Wirkung von Kalziumantagonisten und ARB.

Während der akuten Phase eines Insults zeigen ca. 75 % der Betroffenen deutlich erhöhte Blutdruckwerte, wobei nur bei der Hälfte dieser Patienten eine Hypertonie anamnestisch erhebbar ist. Meist sinken diese erhöhten Blutdruckwerte im Laufe einer Woche spontan wieder ab. Derzeit gibt es – unabhängig von der Blutdruckhöhe – von hypertensiologischer Seite keine Empfehlung für eine medikamentöse RR-Senkung in der ersten Woche nach einem ischämischen Schlaganfall, da ein diesbezüglicher Benefit in Studien nicht ausreichend belegt werden konnte. Bei sehr hohen Blutdruckwerten (> 220/110 mmHg) kann aber unter Berücksichtigung der individuellen Situation eine maßvolle Blutdrucksenkung angezeigt sein, wenn nicht ohnehin andere Indikationen (Lungen-

ödem, Koronarinsuffizienz oder Aortendissektion) eine unmittelbare Blutdrucksenkung erfordern. Bei geplanter systemischer Thrombolyse muss der Druck $< 185/110$ mmHg abgesenkt werden. Liegt dem Schlaganfall eine intrazerebrale Blutung zugrunde, könnte eine rasche Blutdruckreduktion auf $140/90$ mmHg nach den Ergebnissen einer großen randomisierten Studie zu einem besseren funktionellen Outcome führen. Die Studie INTERACT 2 (Blutdruckziel < 180 oder < 140 mmHg systolisch bei akuter intrazerebraler Blutung) zeigte jedoch keinen Unterschied im primären Endpunkt (Tod oder schwere Behinderung), allerdings war die stärkere Blutdrucksenkung auch nicht nachteilig.

In der Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA sollte bereits ab einem systolischen RR von $140\text{--}159$ mmHg eine antihypertensive Therapie mit einem Zielwert < 140 mmHg initiiert werden, bei älteren Patienten können diese Grenzen etwas höher angesetzt werden. Für den Benefit eines Therapiebeginns bei hoch normalen RR-Werten bzw. einem RR-Ziel < 130 mmHg gibt es keine Evidenz.

Die Bedeutung des Bluthochdrucks für die Entstehung von „white matter lesions“ sowie sein prädiktiver Wert hinsichtlich der Entwicklung einer vaskulären Demenz gilt als gesichert. Ob jedoch eine medikamentöse Blutdrucksenkung die Entwicklung von „white matter lesions“ und das damit verbundene Schlaganfall- und Demenzrisiko verhindern oder zumindest reduzieren kann, muss erst durch Studien belegt werden.

Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus haben 2–3× häufiger eine Hypertonie als Patienten ohne Diabetes, Hypertoniker wiederum haben ein 2,2-fach erhöhtes Risiko, innerhalb von 5 Jahren einen Diabetes zu entwickeln. Häufig findet sich bei Diabetikern eine isolierte systolische Hypertonie. Das oft beobachtete Fehlen der physiologischen Nachtabenkung („non-dipping“) geht häufig mit einer erhöhten Albuminausscheidung bzw. Linksventrikelhypertrophie einher.

Die Blutdrucksenkung ist eine der wichtigsten Maßnahmen, um die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus zu senken. Obwohl die Lebensstilmodifikation ein wesentlicher Teil des Therapiekonzepts bei Patienten mit Diabetes mellitus ist, sollte bei Überschreiten des Zielblutdrucks sofort mit einer medikamentösen antihypertensiven Therapie begonnen werden. Die Zielwerte für die Blutdrucksenkung betragen in jedem Fall $< 140/90$ mmHg. Bei Patienten mit Albuminurie (> 30 mg/g) werden in internationalen Guidelines (ESH, KDIGO) niedrigere Zielwerte ($< 130/< 80$ mmHg) empfohlen, auch wenn der Evidenzgrad hierfür aufgrund der kontroversen bzw. limitierten Studienlage deutlich schlechter ist. Neben der renalen Situation muss auch die Gesamtsituation des Einzelpatienten (z. B. KHK) für den individuellen Zielwert berücksichtigt werden. Sehr niedrige Blutdruckwerte (< 120 mmHg systolisch) sollten insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit vermieden werden.

Bei Patienten ohne Folge- oder Begleiterkrankungen wird durch alle Antihypertensiva der ersten Wahl eine vergleich-

bare Blutdruckreduktion und Senkung des kardiovaskulären Risikos erreicht. Der Großteil der Patienten mit Diabetes und Hypertonie benötigt eine antihypertensive Kombinationstherapie, um den Zielblutdruck zu erreichen. Es sollen ACE-Inhibitoren oder ARBs in der Erstlinientherapie eingesetzt werden, auch wegen ihres günstigen Einflusses auf Proteinurie und Albuminurie. Unter einer Betablocker- (gilt nicht für Carvedilol und Nebivolol) und Diuretikatherapie kann sich die Stoffwechsellage verschlechtern. Trotzdem sind Betablocker bei Patienten mit kardialen Komorbiditäten (koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern) indiziert. Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie sind Substanzen, die die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems reduzieren (ACE-Hemmer, ARB), zu bevorzugen. Eine Kombination unterschiedlicher Hemmer des RAS ist bei Diabetikern kontraindiziert.

Metabolisches Syndrom

Erhöhte Blutdruckwerte sind zusammen mit viszeraler Adipositas, Dyslipidämie und Insulinresistenz Komponenten des Metabolischen Syndroms. Da es sich vielfach um einen prädiabetischen Zustand handelt, sollen Betablocker und Diuretika bzw. deren Kombination wegen möglicher Verschlechterung der Insulinsensitivität und Auslösung eines klinisch manifesten Diabetes vermieden werden. Die primäre Gabe eines RAS-Hemmers wird empfohlen, falls erforderlich ergänzt durch einen Kalziumantagonisten.

Nierenerkrankungen

Eine Hypertonie kann Ursache, aber auch Folge einer Nierenerkrankung sein. Sie trägt zur Progression renaler Erkrankungen bei und beeinflusst das beträchtliche kardiovaskuläre Risiko renaler Patienten ungünstig.

Der Zielblutdruck (es wurden allerdings nur wenige randomisierte Studien durchgeführt, die den Zielblutdruck bei Nierenpatienten untersuchen) liegt bei diabetischen und nichtdiabetischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder einer Albuminurie < 30 mg/24 Stunden oder einer Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanharn von < 30 mg/g bei $< 140/90$ mmHg. Bei Patienten mit Albuminurie > 30 mg/g werden in internationalen Guidelines (ESH, KDIGO) niedrigere Zielwerte ($< 130/< 80$ mmHg) bei allerdings schwächerem Evidenzgrad empfohlen. Die Gesamtsituation des Einzelpatienten (z. B. KHK) muss für die Festlegung des individuellen Zielwerts berücksichtigt werden. Um die Zielblutdruckwerte zu erreichen, ist meist eine antihypertensive Mehrfachtherapie erforderlich. Besonders bei Patienten mit Albuminurie oder Proteinurie sind ACE-Hemmer oder ARB Mittel der ersten Wahl. In einer Studie hat sich die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Kalziumantagonisten vorteilhaft gegenüber einer Kombination mit Thiazid erwiesen. Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie ist die gleichzeitige Gabe unterschiedlicher RAS-Hemmer kontraindiziert. Der gemeinsame Einsatz dieser Substanzen sollte auch bei nichtdiabetischen Nierenerkrankungen vermieden werden.

Der nephroprotektive Effekt einer Blutdrucksenkung ist auch bei sehr weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz nachgewiesen. Vorteile einer Reduktion der Albuminurie/Proteinurie

Tabelle 8: Mit einem hypertensiven Notfall assoziierte Erkrankungen

- Maligne Hypertonie/Papillenödem
- Hypertensive Enzephalopathie
- Ischämischer Insult
- Intrakranielle Blutung
- Akute Aortendissektion
- Akute Linksherzinsuffizienz/Lungenödem
- Akutes Koronarsyndrom
- Niereninsuffizienz
- Phäochromozytom
- Medikamente (z. B. Cyclosporin A)
- Andere Substanzen (z. B. Kokain)
- Rebound nach abruptem Absetzen von Antihypertensiva (Clonidin)
- Eklampsie

werden postuliert, wenn auch formal nicht nachgewiesen. Bei höheren Graden der Niereninsuffizienz kann es zu einer Kumulation von Antihypertensiva und einer Zunahme von Nebenwirkungen einzelner antihypertensiver Medikamente oder Medikamentenkombinationen (z. B. Hyperkaliämie, Verschlechterung der Nierenfunktion bei RAAS-Blocker) kommen. Eine begleitende Überwachung der Laborparameter (besonders der GFR) und des klinischen Zustandsbildes ist erforderlich. Ab CKD-Stadium G3 (GFR < 60 ml/Min.) sollten schon etwa 3–7 Tage nach Therapiebeginn mit RAS-Blockern Kalium und Kreatinin kontrolliert werden. Aldosteronantagonisten sollen bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ab CKD-Stadium G4 (GFR < 30 ml/Min.) nicht eingesetzt werden. Auf den Volumenstatus ist bei renalen Patienten besonderes Augenmerk zu legen (Blutdruckanstieg bei Hyperhydratation, Anstieg der Nierenparameter bei Dehydratation).

Geschlechtsspezifische Fragen

Bei Frauen vor der Menopause ist der Blutdruck im Durchschnitt niedriger als bei gleichaltrigen Männern, postmenopausal steigt jedoch der systolische Blutdruck oft deutlich an. Nutzen und Wirkung einer blutdrucksenkenden Therapie wie auch das Ansprechen auf unterschiedliche antihypertensive Substanzen sind prinzipiell bei beiden Geschlechtern sehr ähnlich: Betablocker zeigen bei Frauen eine etwas geringere Effizienz, Thiaziddiuretika können bei Frauen die Rate von Schenkelhalsfrakturen reduzieren. Einige Nebenwirkungen wie Hyponatriämie und Hypokaliämie bei Diuretikagebrauch, ACE-Hemmer-Husten, Ödeme und Flush bei Verwendung von Kalziumantagonisten treten bei Frauen häufiger als bei Männern auf.

Frauen, bei denen der Eintritt einer Gravidität möglich ist, sollten nicht mit ACE-Hemmern, ARB und Renin-Inhibitoren behandelt werden. Orale Kontrazeptiva der neueren Generationen führen selten zu einem nach Absetzen rasch reversiblen Blutdruckanstieg. Risikofaktoren dafür sind u. a. eine bestehende Hypertonie, positive Familienanamnese, Alter > 35 Jahre, Nierenerkrankungen, vorbekannte Schwangerschaftshypertonie und Adipositas.

Unter oraler Kontrazeption steigt das Schlaganfallrisiko. Der Blutdruck sollte bei Einnahme einer oralen Kontrazeption

überprüft werden, bei unkontrollierter Hypertonie sollte keine orale Kontrazeption durchgeführt werden.

Eine Hormonersatztherapie beeinflusst sehr selten einen bestehenden Bluthochdruck.

Das Vorliegen einer erektilen Dysfunktion kann als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden. Im Vergleich zu den älteren Antihypertensiva haben neuere Medikamente (ARB, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, vasodilatierende Betablocker) einen neutralen oder sogar günstigen Effekt auf eine erektile Dysfunktion. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren können bei unkomplizierter Hypertonie und antihypertensiver Mehrfachtherapie (Ausnahmen: Nitrate und vermutlich Alphablocker) ohne Probleme eingenommen werden und dürften die Adhärenz zur antihypertensiven Behandlung sogar verbessern.

Hypertensiver Notfall/Hypertensive Entgleisung

Als hypertensiven Notfall bezeichnet man eine deutliche kritische Zunahme bzw. Erhöhung des Blutdrucks verbunden mit drohender oder progressiver Organschädigung (Tab. 8). Die absolute Höhe des Blutdrucks ist dabei weniger relevant als der relative Anstieg vom Ausgangswert. Daher ist es nicht sinnvoll, für den hypertensiven Notfall absolute Grenzwerte anzugeben, da je nach relativem Anstieg und Status des Patienten ein hypertensiver Notfall auch bei weniger hohen Blutdruckwerten auftreten kann. In der Regel findet man jedoch diastolische Blutdruckwerte > 100–120 mmHg und systolische Werte > 180 mmHg.

Der hypertensive Notfall sollte unverzüglich stationär (Überwachungsstation = „intermediate care unit“ [IMCU]) behandelt werden. Die blutdruckspezifische Therapie hängt von der zugrunde liegenden Ursache ab (von allenfalls vorsichtiger Blutdrucksenkung beim ischämischen Insult bis zur raschen und aggressiven Blutdrucksenkung beim akuten Lungenödem und bei der Aortendissektion). In den meisten anderen Fällen ist eine Senkung des arteriellen Mitteldrucks um 25 % des Ausgangswerts innerhalb von 30–60 (max. 120) Minuten mittels intravenöser Therapie anzustreben, für die folgenden 6 Stunden gilt ein Blutdruckzielwert von 160/100 mmHg.

Mittel erster Wahl ist in den meisten Fällen Urapidil, aber auch Nitroglyzerin (insbesondere bei akutem Koronarsyndrom und Lungenödem). Clonidin und Nitroprussid können in Einzelfällen indiziert sein. Bei persistierend hohen Blutdruckwerten kann eine kontinuierliche i.v.-Gabe von Nifedipin oder Nitroprussid-Natrium eingesetzt werden. Bei Aortendissektion wird die Gabe von Esmolol als Dauerinfusion empfohlen. Die sublinguale Applikation von Nifedipin ist wegen der schlechten Steuerbarkeit und der Gefahr einer zerebralen oder kardialen Ischämie kontraindiziert.

Als hypertensive Entgleisung (oft auch Krise genannt) bezeichnet man einen ausgeprägten Blutdruckanstieg ohne Organschädigung. Somit wird eine hypertensive Entgleisung meist im Rahmen des Arztbesuchs oder bei der Blutdruckselbstmessung festgestellt. Bei der hypertensiven Entgleisung kommt der Beruhigung des Patienten eine wesentliche Rolle zu. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von der Ursache

grundsätzlich mit oralen Antihypertensiva. Hat der Patient z. B. seine Medikation vergessen oder selbstständig abgesetzt, sollte die Therapie wieder gegeben und der Blutdruck engmaschig kontrolliert werden. Mögliche Auslöser wie neu verabreichte Pharmaka (insbesondere nichtsteroidale Antirheumatika) sollten abgesetzt werden.

Schwangerschaft

Physiologischerweise fällt der Blutdruck im 2. Trimenon um ca. 15 mmHg systolisch ab und erreicht im 3. Trimenon wieder die Ausgangswerte. Eine Hypertonie in der Schwangerschaft ist mit einer erhöhten mütterlichen und kindlichen Morbidität und Mortalität assoziiert. Eine enge Kooperation mit einer geburtshilflichen Spezialabteilung ist unabdingbar.

Tritt eine Hypertonie ($> 140/90$ mmHg) nach der 20. Schwangerschaftswoche erstmals auf, wird sie als Schwangerschaftshypertonie, in Kombination mit einer Proteinurie (> 300 mg/Tag) als Präeklampsie bezeichnet. Im Gegensatz zur chronischen (d. h. auch bereits vor der Gravidität bestehenden) Hypertonie normalisiert sich der Blutdruck bei diesen Patientinnen innerhalb von 6 Wochen nach der Geburt. Das Risiko, später eine Hypertonie zu entwickeln, ist jedoch erhöht. Die einzige kausale Therapie der Präeklampsie ist die Entbindung. Bei milder Hypertonie wird eine Lebensstilmodifikation (Vermeidung körperlicher Belastung, Bettruhe in Linksseitenlage, keine Gewichtsreduktion, Alkohol- und Nikotinkarenz) unter engmaschiger Blutdrucküberwachung (z. B. auch Selbstmessung) empfohlen.

Ab Werten $> 160/110$ mmHg muss (meist unter stationären Bedingungen), ab $> 150/95$ mmHg soll bei persistierender Druckerhöhung ebenso bei Werten $> 140/90$ mmHg bei Präeklampsie, Organschäden oder Beschwerden mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden.

Empfohlen werden α -Methyldopa, Urapidil, Labetolol und Kalziumantagonisten (nicht gemeinsam mit Magnesiumsulfat). Nifedipin ist der einzige, in dieser Situation getestete Kalziumantagonist. In hypertensiven Notfallsituationen in der Schwangerschaft ist die i.v.-Gabe von Labetalol zu bevorzugen (Alternativen stellen hier Natrium-Nitroprussid und Nitroglycerin i.v. dar).

Betablocker können das fetale Wachstum hemmen (wenn sie früh in der Schwangerschaft eingesetzt werden). Diuretika sollen bei bestehendem Volumenmangel wenn möglich vermieden werden, ACE-Hemmer, ARB und Reninhemmer sind kontraindiziert. Alle Antihypertensiva werden in die Muttermilch abgegeben, vor allem Propranolol und Nifedipin in hoher Konzentration. Die NICE-Guidelines 2011 halten bei spärlicher Datenlage in der postpartalen Stillphase Labetalol, Captopril und Enalapril für anwendbar.

Ältere und hochbetagte Patienten, isolierte systolische Hypertonie (ISH)

Die bei > 65 -Jährigen vorherrschende ISH ist hauptsächlich Folge einer erhöhten Gefäßsteifigkeit. Bis etwa zum 80. Jahr profitieren die Patienten von einer Blutdrucksenkung ähnlich wie jüngere, auch die Zielwerte sind die gleichen, sofern ein systolischer Blutdruck < 140 mmHg gut toleriert wird. Die

Wahl der Medikamente wird in erster Linie durch Komorbiditäten bestimmt. Bei > 80 -Jährigen in gutem Allgemeinzustand kann eine behutsame Senkung von mehrfach sorgfältig gemessenen systolischen Werten von > 160 mmHg auf etwa 140 – 150 mmHg die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität sowie die Gesamtsterblichkeit reduzieren. In dieser Altersgruppe ist eine Blutdruckmessung auch im Stehen zum Erkennen einer Orthostase zu empfehlen. Der systolische Blutdruck sollte dabei nicht in den hypotensiven Bereich absinken.

Für Menschen über dem 85. Lebensjahr sowie für gebrechliche oder bettlägerige alte Patienten können wegen Fehlens von Therapiestudien keine verbindlichen Empfehlungen abgegeben werden. Die Hypertonie beeinflusst in dieser Patienten- und Altersgruppe die Mortalität nicht signifikant; in epidemiologischen Längsschnittstudien zeigt eine medikamentöse Blutdrucksenkung bei > 85 -Jährigen keinen Überlebensvorteil, jedoch – beschränkt auf fitte alte Menschen – eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Hypertonie im Kindes- und Jugendalter

Eine Hypertonie, die im Kindes- und Jugendalter auftritt, bleibt in der Regel auch im Erwachsenenalter bestehen. Es gibt zwar keine Daten, die eine direkte Kausalität zwischen kindlicher Hypertonie und späteren kardiovaskulären Ereignissen, wie Myokardinfarkt, zeigen, allerdings sind Marker wie Linksventrikelhypertrophie oder Intima-media-Dicke durchaus geeignet, diesen Zusammenhang herzustellen.

Es ist wichtig, den Blutdruck von Geburt bis in das Adoleszentenalter als eine dynamische Größe zu betrachten und Normwerte heranzuziehen, die sich an Alter und Größe orientieren. Vor Kurzem wurden hierfür Blutdruck-Perzentilen von deutschen nichtadipösen Kindern publiziert, welche mittels oszillometrischer Methode erhoben wurden. Ab einem Alter von 3 Jahren sollten im Rahmen von medizinischen Routineuntersuchungen (z. B. Mutter-Kind-Pass) Blutdruckmessungen erfolgen.

Eine Hypertonie liegt dann vor, wenn der Blutdruck in 3 unabhängigen Messungen über der 95. Perzentile liegt. Nach Feststellung einer Hypertonie sollte eine weitere Abklärung und Suche nach Ursachen von einem dafür ausgebildeten Arzt bzw. Zentrum angeschlossen werden. Diese Abklärung sollte auch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung beinhalten, da auch von einer hohen Rate an Weißkittelhypertonie auszugehen ist und so unnötige weitere Diagnostik und Behandlungen verhindert werden können. Hauptursachen einer verifizierten kindlichen Hypertonie sind renale und vaskuläre Erkrankungen, bei Adoleszenten steigt aber der Anteil an primärer Hypertonie deutlich an.

Ziel einer Behandlung sollte, neben der Behandlung der Ursache, eine Senkung des Blutdrucks in den entsprechenden Normbereich sein, wobei teilweise auch die 50. Perzentile (Nierenerkrankungen mit Proteinurie) angestrebt wird. Bei Bestehen einer sekundären oder symptomatischen Hypertonie und/oder Organschäden (z. B. Linksventrikelhypertrophie) ist eine medikamentöse Therapie indiziert. In erster Linie kommen hierfür ACE-Hemmer, ARB, Betablocker,

Kalziumantagonisten und Kombinationen mit Diuretika zum Einsatz.

■ Addendum

In diesen Empfehlungen wurden auch wesentliche Überlegungen aus den 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, den 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease und den NICE Guidelines 2011 berücksichtigt.

■ Die Richtlinien-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Klaus Arbeiter¹, Johann Auer², Heinz Drexel³, Bernd Eber⁴, Peter Fasching⁵, Peter Grüner⁶, Katharina Hohenstein⁷, Christian Koppelstätter⁸, Wilfried Lang⁹, Gert Mayer⁸, Sabine Perl¹⁰, Max Pichler¹¹, Heidemarie Pilz¹², Anita Rieder¹³, Alexander R. Rosenkranz¹⁴, Guntram Schernthaner¹⁵, Jörg Slany¹⁶, Thomas Stefenelli¹⁷, Sabine Steiner¹⁸, Bruno Watschinger⁷ (Koordinator), Thomas Weber⁴, René R. Wenzel¹⁹, Robert Zweiker¹⁰

¹Pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien; ²Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Braunau; ³Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Feldkirch; VIVIT-Institut Feldkirch; ⁴Kardiologische Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen; ⁵5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital, Wien; ⁶Universitätsklinik für Innere Medizin II, Landeskrankenhaus und Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg; ⁷Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ⁸Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck; ⁹Abteilung für Neurologie, Neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Barmherzige Brüder, Wien; ¹⁰Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ¹¹Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie und Intensivmedizin, Salzburg; ¹²Fachärztin für Innere Medizin, Wien; ¹³Institut für Sozialmedizin, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien; ¹⁴Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ¹⁵1. Medizinische Abteilung, Kranken-

haus Rudolfstiftung, Wien; ¹⁶Editor, *Austrian Journal of Hypertension*; ¹⁷1. Medizinische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Wien; ¹⁸Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Wien; ¹⁹Abteilung für Innere Medizin, Allgemeines öffentliches Krankenhaus Zell am See

■ Interessenkonflikt

BW: Honorare für Vorträge oder Advisory-Board-Teilnahmen von Sandoz, Takeda, Kwizda, MSD, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Merck, Novartis, Medtronic und Menarini.

TW: Honorare für Vorträge oder Advisory-Board-Teilnahmen von Novartis, Takeda, i.e.m., AstraZeneca, MSD, Medtronic, Servier, Daiichi Sankyo und Boehringer-Ingelheim.

JS: Honorare für Vorträge oder Advisory-Board-Teilnahmen von Novartis, Takeda, Menarini, Kwizda, AstraZeneca, MSD, Servier und Daiichi Sankyo.

BE: Honorare für Vorträge oder Advisory-Board-Teilnahmen von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, MSD, Servier und Takeda.

MP: Honorare für Vorträge von Boehringer-Ingelheim, MSD und Takeda.

JA: Honorare für Vorträge oder Advisory-Board-Teilnahmen von Takeda, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Medtronic, Menarini und AstraZeneca.

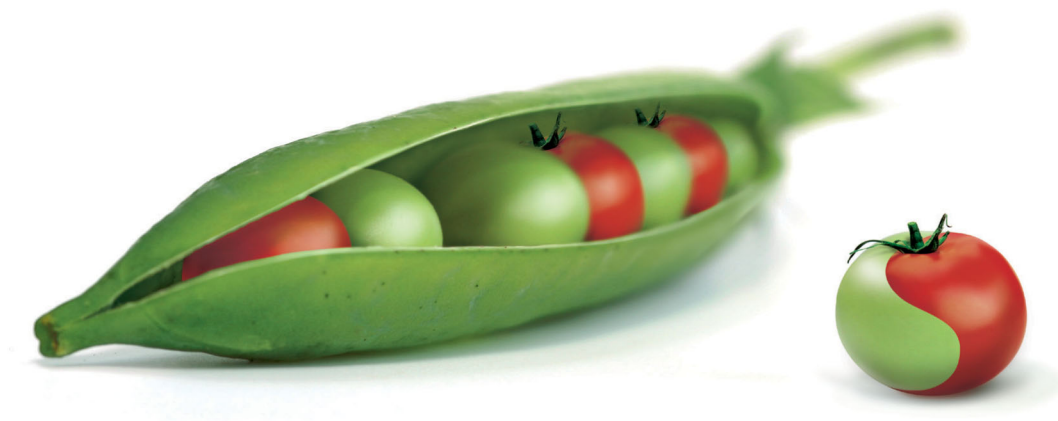
RZ: Research Grants: MSD, Austrian Research Center, GSK, Boso, IEM und Sanofi. Advisor/Consultant/Speaker: Takeda, MSD, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Menarini, Boehringer-Ingelheim, medahead und Update Europe.

SP: Vortragshonorare von Takeda.

CK: Honorare für Vorträge oder Advisory-Board-Teilnahmen von Medtronic, Novartis und Gebro.

RRW: Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten von AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Menarini, MSD, Novartis, Fresenius und Takeda.

KH, GS, SS und KA verneinen einen Interessenkonflikt.



Wenn Wünsche reifen ...

Die Fixkombination

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



Enalapril und Lercanidipin 10/10 mg und 20/10 mg ● BOX

Klinischer Einsatz der interventionellen renalen Sympathikusdenervierung: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie 2013

T. Weber¹, R. Zweiker², B. Watschinger³, P. Grüner⁴, C. Koppelstätter⁵, M. C. Brandt⁴, J. Horina⁶, H. Brussee², K. Hohenstein³, T. Lambert⁷, J. Auer⁸, U. C. Hoppe⁴, B. Eber¹

Kurzfassung: Eine vermehrte Aktivierung des Sympathikus spielt in der Pathogenese der primären arteriellen Hypertonie eine wesentliche Rolle. Die interventionelle renale Sympathikusdenervierung (RSD) ist ein neues Therapieverfahren, das mittels perkutaner Ablation sympathischer Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien eine Blutdrucksenkung durch Reduktion der Sympathikusaktivität bewirkt. Das Verfahren wurde in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit therapieresistanter primärer Hypertonie (definiert als Praxisblutdruck systolisch ≥ 160 mmHg – bei Diabetikern ≥ 150 mmHg – unter Behandlung mit ≥ 3 Antihypertensiva) eingesetzt und führte zu bedeutsamen Blutdrucksenkungen, die zumindest über 3 Jahre anhalten. Bislang wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bekannt, Daten über den Langzeitverlauf existieren aber nicht. Das vorliegende

Positionspapier der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie soll eine Empfehlung für mögliche Einsatzgebiete der RSD im klinischen Alltag auf Basis der Evidenz 2013 darstellen.

Schlüsselwörter: interventionelle renale Sympathikusdenervierung, arterielle Hypertonie, Sympathikus, Blutdrucksenkung, Nebenwirkung, Positionspapier

Abstract: Clinical Application of Renal Sympathetic Denervation: Recommendations of the Austrian Society of Hypertension 2013. An increase in sympathetic nerve activity plays a major role in essential hypertension. Interventional renal sympathetic denervation has been developed recently, aiming to reduce sympathetic tone and thus, blood pressure,

by ablation of sympathetic fibers in the adventitia of the renal arteries. Clinical trials in patients with resistant hypertension (systolic office blood pressure ≥ 160 mmHg – in diabetics ≥ 150 mmHg – despite treatment with ≥ 3 antihypertensive drugs) have shown impressive reductions in blood pressure lasting for at least 3 years. No severe complications have been reported so far. However, long-term data are missing. This position paper summarizes the recommendations of the Austrian Society of Hypertension on the clinical use of renal sympathetic denervation based on the available evidence in 2013. **J Hyperton 2013; 17 (3): 110–6.**

Key words: interventional renal sympathetic denervation, arterial hypertension, sympathicus, blood pressure reduction, side effect, position paper

■ Die Rolle des Sympathikus bei arterieller Hypertonie

Eine akute Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist ein wichtiger physiologischer Mechanismus zur Reaktion auf Stressreize und versetzt den Körper in erhöhte Leistungsfähigkeit (Herzfrequenz-, Kontraktions- und Blutdrucksteigerung, Erhöhung von Tonus und Durchblutung der Skelettmuskulatur, Glykolyse, Bronchodilatation, Mydriasis etc.) im Sinne eines „fight or flight response“. Eine chronische Überaktivierung des Sympathikus ist demgegenüber schädlich und ein wichtiger pathophysiologischer Mechanismus bei primärer arterieller Hypertonie [1]. Insbesondere konnte durch Norepinephrin-Spillover-Messungen sowie Mikroneurographie gezeigt werden, dass bei primärer Hypertonie eine 2–3-fache sympathische Überaktivierung von Nieren, Herz und Skelettmuskel besteht [2]. Esler hat den Begriff der „neurogenen arteriellen Hypertonie“ geprägt und schätzt, dass bis zu

50 % aller Hypertoniker so klassifiziert werden könnten [3]. Die Sympathikusaktivierung besteht auch bei schlanken Hypertonikern, ist jedoch bei der adipositasassoziierten Hypertonie [4], beim Metabolischen Syndrom, bei Diabetes mellitus sowie beim Schlafapnoe-Syndrom [5] besonders ausgeprägt. Es besteht eine Zunahme der Sympathikusaktivierung von leichteren zu schwereren Hypertonieformen [6], bei „Weißkittel“- und maskierter Hypertonie, sowie bei pathologischem Tag-Nacht-Blutdruckprofil [6]. Bei der therapieresistenten Hypertonie dürfte das Zusammenspiel verschiedener Mechanismen (Metabolisches Syndrom, Schlafapnoe-Syndrom, Hyperaldosteronismus) eine ausgeprägte Sympathikusaktivierung zur Folge haben [7]. Bedeutsam ist, dass hypertensive Endorganschäden (Linksherzhypertrophie, diastolische Dysfunktion, Remodelling der Widerstandsgefäße) unabhängig von der Blutdruckhöhe mit dem Ausmaß der Sympathikusaktivierung korrelieren [6]. Letztlich beweist der Erfolg einer antihypertensiven Behandlung mittels medikamentöser (Alphablocker, Beta-blocker, Imidazoline – zentrale Antisymphathikotonika) und nichtmedikamentöser Sympathikusblockade die klinische Relevanz der Beziehung zwischen vermehrter Sympathikusaktivierung und arterieller Hypertonie.

■ Sympathisches Nervensystem und Niere

Die Nieren werden von einem dichten Netzwerk efferenter postganglionärer Neuronen (die Ganglien liegen prä- und paravertebral), die in der Adventitia der Nierenarterien verlaufen, sympathisch innerviert. In einer Obduktionsstudie fand man, dass > 90 % aller sympathischen Nerven höchstens 2 mm vom Lumen der Nierenarterien entfernt verlaufen [8].

Eingelangt und angenommen am 26. Juni 2013; Pre-Publishing Online am 17. Juli 2013

Aus der ¹Kardiologischen Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen; ²Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ³Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ⁴Universitätsklinik für Innere Medizin II, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg; ⁵Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie, Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck; ⁶Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ⁷Kardiologischen Abteilung, Allgemeines Krankenhaus Linz; ⁸Kardiologischen Abteilung, Krankenhaus Braunau

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Thomas Weber, Kardiologische Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: thomas.weber@klinikum-wegr.at

Sie treten am Hilus ins Nierengewebe ein und folgen den Blutgefäßen in die kortikalen und juxtamedullären Areale. Eine sympathische Aktivierung erhöht die Freisetzung des Transmitters Noradrenalin an den Nervenenden und bewirkt renale Vasokonstriktion, erhöhte Renin-Sekretion, vermehrte Natrium- und Flüssigkeitsreabsorption und eine Abnahme von renalem Blutfluss und glomerulärer Filtrationsrate [9]. Renale Afferenzen werden durch mechanische oder chemische Noxen und durch Hypoxie bzw. ihre metabolischen Folgen aktiviert und erhöhen den zentralen Sympathikotonus. In verschiedenen Tiermodellen verzögert oder verhindert eine Denervation der renalen Afferenzen die Entwicklung einer Hypertonie. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz steigt der Sympathikotonus parallel mit der Abnahme der Nierenfunktion [10, 11]. Der Sympathikotonus von Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation (gute Transplantatfunktion) unterscheidet sich nicht signifikant von demjenigen von Dialysepatienten, somit ist die native, nicht funktionstüchtige Niere als Quelle des erhöhten Sympathikotonus anzusehen. Die Nephrektomie der nativen (nichtfunktionierenden) Niere reduziert bei diesen Patienten sowohl Sympathikotonus als auch Blutdruck [12]. Zusammenfassend spielt sowohl die efferente als auch die afferente sympathische Innervation der Nieren eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation.

■ Interventionelle Behandlung der arteriellen Hypertonie: Technische Aspekte

Einleitend sei kurz erwähnt, dass die chirurgische Sympathektomie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine gewisse Rolle in der Therapie der schweren Hypertonie gespielt hat und auch durchaus eine gute Blutdrucksenkung bewirkte [13], aufgrund inakzeptabler Nebenwirkungen mit dem Aufkommen wirksamer blutdrucksenkender Medikamente aber verlassen wurde. Neben der Barorezeptorstimulation [14], die derzeit in Österreich nicht breit angewendet wird, hat in den vergangenen Jahren die interventionelle renale Sympathikusdenervierung (RSD) zunehmend Verbreitung gefunden. Das Prinzip der Methode ist es, mittels Energieabgabe (meist Radiofrequenz, aber auch Ultraschall oder Kälte) an der Lumen-Intima-Grenze der Nierenarterien eine partielle Zerstörung der sympathischen Nervenfasern in der Adventitia zu erreichen. In Messungen des Norepinephrin-Spillers konnte gezeigt werden, dass die renale Sympathikusaktivität durch die

RSD nach 30 Tagen um 50–75 % reduziert wird, die Ganzkörper-Sympathikusaktivität um 42 % [15]. Alternative Ablationsverfahren mittels Multielektroden, Ultraschall und Kälte (Kryo-Ablation) sind in klinischer Erprobung (Tab. 1).

Praktische Durchführung

Symlicity System (Medtronic, USA)

Der Eingriff erfolgt wegen der Schmerzhaftigkeit während der Ablation in Sedoanalgesie. Nach Punktion der Arteria femoralis, Einlegen einer 6-French-Schleuse und körpergewichtsbezogener systemischer Antikoagulation (80–100 E unfractioniertes Heparin/kg Körpergewicht) wird mit speziellen Führungskathetern eine Nierenarterie sondiert. Nach einem initialen Angiogramm und Gabe von intraarteriellem Nitroglycerin als Vasodilatator wird der flexible und teilweise steuerbare Ablationskatheter unter Durchleuchtungskontrolle distal in die Nierenarterie vorgeschoben, wobei der Durchmesser der Nierenarterie zumindest 4 mm betragen sollte. Der Katheter ist mit einem Generator verbunden, der permanent Temperatur und Impedanz misst. An der Spitze des Katheters erfolgt die Energieabgabe für die Dauer von 2 Minuten, die zu einer lokalen Erwärmung der Gefäßwand auf 45–70 °C führt (im Lumen bewirkt die Spülung durch Blut eine Kühlung). Der Generator steuert die abgegebene Energiemenge durch spezielle Algorithmen anhand der Messwerte für Impedanz und Temperatur, der Untersucher kann nur den Beginn der Energieabgabe festlegen, die Energieabgabe aber auch jederzeit terminieren (ein wesentlicher Sicherheitsmechanismus). Nach der Energieabgabe wird der Katheter um zumindest 5 mm zurückgezogen und rotiert, um in jeder Nierenarterie 4–6 Ablationspunkte zu setzen, die in etwa spiralig angeordnet sein sollen (abwechselnd superior-inferior, wenn möglich auch anterior-posterior), wobei die Abgabestellen von Seitenästen, sichtbare Plaques und Areale mit erkennbarer Gefäßverkalkung ausgespart werden müssen. Die Phase der unmittelbaren Energieabgabe ist wie erwähnt schmerzhaft, meist muss die Analgosedierung kurzfristig intensiviert werden. Durch die Energieabgabe kann es zu kleineren oder größeren Wandunregelmäßigkeiten („notches“) kommen, die üblicherweise nicht flusslimitierend sind, auch auf Vasodilatoren nur unzureichend ansprechen und somit als fokale Ödeme gedeutet werden. Sie sind typischerweise in angiographischen Verlaufskontrollen nicht mehr nachweisbar. Am Ende

Tabelle 1: Systeme zur renalen Sympathikusdenervierung mit CE-Zertifizierung

System [Ref]	Energie	Elektroden/ Polarität	Design	Patienten (n)	Max. Nachbeobachtung	Blutdrucksenkung nach 6 Monaten in mmHg	Blutdrucksenkung nach max. Nachbeobachtung in mmHg
Symlicity [16–18]	Radiofrequenz	1/unipolar	Flexibel, Einfachspitze	235	36 Monate (n = 34)	–32/–12 (n = 49)	–33/–16 (n = 34)
EnligHTN [19, 20]	Radiofrequenz	4/unipolar	Korb	46	12 Monate (n = 45)	–26/–10 (n = 45)	–27/–11 (n = 45)
Vessix V2 [21]	Radiofrequenz	4–8/bipolar	Elektroden auf Ballon	10	1 Monat (n = 7)	–	–30/–10 (n = 7)
OneShot [22]	Radiofrequenz	1/unipolar	Spiralelektrode auf Ballon	9	12 Monate (n = 6)	–34/–13 (n = 8)	–31/–10 (n = 6)
Paradise [23]	Ultraschall	1/Transducer	Flüssigkeitsgefüllter Ballon	15	12 Monate (n = 3)	–32/–17 (n = 11)	–25/–13 (n = 3)

der Prozedur wird ein Kontrollangiogramm angefertigt und die gesamte Prozedur in der anderen Nierenarterie wiederholt. Die Dauer des beidseitigen Eingriffs beträgt etwa 45–60 Minuten. Beachtenswert ist, dass beinahe alle Patienten nach dem Aufwachen völlig schmerzfrei sind. Als Begleittherapie wird meist eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg ASS durchgeführt, entweder zeitlich befristet für 4 Wochen [16] oder bei gegebenen Zusatzindikationen auch unbefristet.

Akute Komplikationen

Bislang sind keine ernsten Komplikationen der RSD bekannt. Es kann bei der Intubation des Nierenarterienostiums mit dem Führungskatheter zu einer Dissektion kommen [16], wodurch eine Stentimplantation erforderlich wird. In einem Tiermodell (Schweine) wurde durch die RSD eine umschriebene transmurale Koagulationsnekrose der Nierenarterien induziert, die auch die in der Adventitia laufenden sympathischen Nerven erfasste [24]. Akut kam es zum Verlust des Endothels und zu lokalen Mikrothromben, nach 10 Tagen zur kompletten Re-Endothelialisierung. Die intrarenalen kleinen Arterien sowie die Nieren selbst blieben unverändert. In der ersten humanen Studie [25] wurden mittels optischer Kohärenztomographie vor allem Spasmen und Intimaödeme beobachtet. Selten fanden sich Mikrothromben und -dissektionen, wobei diese klinisch stumm verliefen. Während der Prozedur können selten Bradykardien auftreten [16, 26]. Nach der RSD wurden Leistenhämatome und – selten – Pseudoaneurysmen in der Leiste beobachtet. Etwa 2 % der Patienten klagten im weiteren Verlauf über kurzfristige Flankenschmerzen.

Chronische Sicherheit

In klinischen Studien ist es 2× zu einer Progression einer vorbestehenden Nierenarterienstenose gekommen, wobei sich deren Lokalisation von den Ablationspunkten unterschied [16, 17]. RSD-assoziierte Stenosen wurden bei seriellen bildgebenden Nachuntersuchungen bislang 2× [27, 28] beschrieben, beide wurden problemlos mit Stentimplantationen perkutan behandelt. Aneurysmen traten bislang nicht auf. Um späte Stenosen oder Strikturen zu vermeiden, wird die Ablation nicht zirkulär durchgeführt. Im Tierversuch (Schweine) wurde bei histologischer Aufarbeitung der Nierenarterien 6 Monate nach RSD eine Fibrose der Media und Adventitia von 10–25 % der Zirkumferenz gefunden, die entsprechend lokalisierten Nerven wiesen ebenfalls einen fibrösen Umbau sowie eine Verdickung von Epi- und Perineurium auf. Die Intima zeigte nur eine minimale Verdickung ohne Inflammation. Größere Pathologien an Nierenarterien (Stenosen, Thrombosen) oder Nieren bestanden nicht [29]. In klinischen Studien fanden sich bisher keine Hinweise auf Elektrolytverschiebungen oder eine Schädigung der Nierenfunktion durch die RSD, d. h. die glomeruläre Filtrationsrate blieb stabil, sowohl kurz nach der Intervention [30] als auch im späteren Verlauf [31]. Es traten auch keine Orthostasesymptome auf, die eine Hauptnebenwirkung der chirurgischen Sympathektomie darstellten.

Neben dem Vorreitersystem Symplicity sind derzeit > 20 Firmen mit der Entwicklung neuer Systeme zur RSD beschäftigt, einige wurden auf Hypertonie- und Interventionskongressen bereits vorgestellt: Es gibt Systeme mit mehreren, auf einem Ballon (Vessix renal denervation balloon catheter, Vessix Vascular, USA) oder einem Körbchen (EnligHTN, St Jude,

USA) montierten Elektroden und Systeme, die Ultraschallenergie (Paradise, ReCor Medical; Tivus, Cardiosonic) oder Kälte verwenden. Auch völlig andere therapeutische Prinzipien, z. B. die chemische Denervierung, sind zumindest im Tierversuch in Erprobung [32]. Erste klinische Daten zu den derzeit CE-zertifizierten Systemen zeigt Tabelle 1.

■ Interventionelle Behandlung der resistenten Hypertonie: Ergebnisse hinsichtlich Blutdrucksenkung

In der Proof-of-concept-Studie Symplicity HTN-1 [16] wurden 45 Patienten mit resistenter Hypertonie (definiert als systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg unter ≥ 3 Antihypertensiva) mittels RSD (Symplicity-System) behandelt. Der Praxisblutdruck betrug initial 177/101 mmHg und sank sukzessive ab, nach 1 Jahr um 27/17 mmHg. Bei 6 der 45 Patienten betrug der Abfall des SBP < 10 mmHg („Non-Responder“). Die Patienten nahmen initial im Durchschnitt 4,7 Antihypertensiva ein, dies blieb – wie vorgesehen – während des Follow-up unverändert. Die Blutdrucksenkung bleibt auch nach 2 Jahren anhaltend. In einer Folgepublikation wurden 153 Patienten (unter ihnen die 45 Patienten der ersten Studie) mittels RSD behandelt [33] und bis zu 2 Jahre nachbeobachtet. Die Einschlusskriterien waren gleich, der Praxisblutdruck initial 176/98 mmHg. Es kam zu einer stetigen Absenkung des Praxisblutdrucks über die gesamte Beobachtungsdauer, das Maximum nach 2 Jahren mit $-32/-14$ mmHg. Die Zahl an eingenommenen Antihypertensiva lag initial bei 5,0 und am Ende des Follow-up bei 5,0. Acht Prozent der Patienten waren Non-Responder (SBP-Abfall < 10 mmHg). Mittlerweile wurden am Jahreskongress des American College of Cardiology 2012 in Chicago von Sobotka auch schon 3-Jahres-Follow-up-Daten dieser Patienten vorgestellt: Die Blutdruckabsenkung nach 36 Monaten beträgt 33/19 mmHg, alle Patienten zeigen einen SBP-Abfall von zumindest 10 mmHg und > 90 % der Patienten zeigen eine SBP (Praxismessung) von < 140 oder 140–159 mmHg.

In der randomisierten Symplicity-HTN-2-Studie [17] wurden 52 Patienten mit resistenter Hypertonie (Praxis-SBP ≥ 160 mmHg bzw. ≥ 150 mmHg bei Diabetes unter ≥ 3 Antihypertensiva) mittels RSD (Symplicity-System) plus medikamentöser Therapie behandelt und 54 mittels alleiniger Weiterführung der medikamentösen Therapie. Der initiale Blutdruck lag bei 178/96 mmHg (RSD-Gruppe) und bei 178/97 mmHg (Kontrollgruppe). Nach 6 Monaten (primärer Studienendpunkt) kam es in der RSD-Gruppe zu einer Praxisblutdrucksenkung von 32/12 mmHg, in der Kontrollgruppe nahm der Blutdruck um 1/0 mmHg zu. Eine Reduktion des Praxis-SBP um mindestens 10 mmHg fand sich in 84 % der RSD-Patienten und in 35 % der Kontrollpatienten. In Subgruppen wurden auch Blutdruck-Selbstmessungen und 24-Stunden ambulantes Blutdruckmonitoring (ABDM) durchgeführt. In der RSD-Gruppe kam es beim Selbstmonitoring (32 Patienten) zu einer Reduktion um 20/12 mmHg, im ABDM (20 Patienten) um 11/7 mmHg, die Patienten in der Kontrollgruppe zeigten keine signifikanten Blutdruckänderungen mit beiden Messverfahren. Die primär der Kontrollgruppe zugeordneten Patienten wurden – bei weiterhin bestehendem SBP > 160 mmHg – entsprechend dem Protokoll nach 6 Monaten ebenfalls einer RSD zugeführt, die Ergebnisse nach weiteren 6 Monaten wurden mittlerweile von Esler am Jahreskongress

des American College of Cardiology 2012 in Chicago präsentiert: Auch bei diesen Patienten konnte eine deutliche Blutdrucksenkung (24/8 mmHg) erreicht werden.

In einem großen Register von mit dem Symplicity-System behandelten Patienten ($n > 250$) war die Blutdrucksenkung abhängig vom Ausgangsblutdruck: Sie betrug nach 6 Monaten bei einem systolischen Ausgangsblutdruck > 140 mmHg 15/8 mmHg, bei einem systolischen Ausgangsblutdruck > 160 mmHg 18/9 mmHg und bei einem systolischen Ausgangsblutdruck > 180 mmHg 30/16 mmHg [34]. Dies gilt auch für das Langzeit-Blutdruckmonitoring: Die Reduktion des Blutdrucks nach 6 Monaten im 24-Stunden-Monitoring betrug bei einem systolischen Ausgangsblutdruck > 140 mmHg 11/4 mmHg, bei einem systolischen Ausgangsblutdruck > 160 mmHg 11/4 mmHg und bei einem systolischen Ausgangsblutdruck > 180 mmHg 19/11 mmHg [34].

In den beiden Studien war die Weiterführung der bestehenden antihypertensiven Medikation im Protokoll empfohlen und wurde vom Großteil der Patienten auch durchgeführt. Änderungen umfassten eine Steigerung der Antihypertensiva in 9/41 Patienten sowie eine Reduktion der Antihypertensiva in 4/41 Patienten in Symplicity HTN-1 [16] und eine Steigerung der Antihypertensiva in 4/49 Patienten sowie eine Reduktion der Antihypertensiva in 10/49 Patienten in Symplicity HTN-2 [17].

Interventionelle Behandlung der resistenten Hypertonie: Einschlusskriterien und Patientencharakteristika der klinischen Studien

Neben dem Praxisblutdruck (≥ 160 mmHg systolisch bzw. ≥ 150 mmHg systolisch bei Typ-2-Diabetikern) war für die Symplicity-HTN-Studien die (dokumentierte) Einnahme von ≥ 3 antihypertensiven Medikamenten gefordert. Die tatsächlichen Blutdrücke lagen aber wesentlich höher (178/97 mmHg in Symplicity HTN-2), auch wurden mehr Antihypertensiva (5,2 in Symplicity HTN-2) eingenommen. Weiters müssen anatomische Voraussetzungen gegeben sein: Keine signifikanten Nierenarterienstenosen, für das Symplicity-System Durchmesser der Nierenarterie > 4 mm, Länge > 20 mm, keine früheren Interventionen an den Nierenarterien, nur eine Hauptarterie. Wesentliche Ausschlusskriterien waren Alter < 18 oder > 85 Jahre (mittleres Alter in Symplicity HTN-2: 58 Jahre), GFR < 45 ml/Min./1,73 m², Schwangerschaft, Typ-1-Diabetes, stenosierende Klappenvitien sowie akute Koronarsyndrome oder zerebrovaskuläre Ereignisse in den vergangenen 6 Monaten.

■ Renale Sympathikusdenervierung: Potenzielle zukünftige klinische Einsatzgebiete

Obwohl dieses Verfahren prinzipiell für die Behandlung der arteriellen Hypertonie entwickelt wurde, erhofft man sich therapeutische Synergien für Erkrankungen der Niere, des Stoffwechsels oder des Herzens. Die Datenlage auf diesen Gebieten ist vielversprechend, jedoch noch zu gering, um derzeit einen klinischen Einsatz ohne bestehende therapierefraktäre Hypertonie zu rechtfertigen.

Effekte der RSD auf den Glukosestoffwechsel

Zwischen Sympathikusüberaktivität, arterieller Hypertonie und gestörter Glukosestoffwechsellaage besteht ein enger pa-

thophysiologischer Zusammenhang und häufig eine bidirektionale Aggravierung beider Erkrankungen [35]. Eine Pilotstudie konnte an einem kleinen Kollektiv neben suffizienter Blutdrucksenkung zeigen, dass nach renaler Denervation Nüchternglukose, Insulin- und C-Peptidkonzentrationen deutlich reduziert werden und damit eine Steigerung der Insulinsensitivität erreicht werden konnte [36]. In einem zweiten kleinen Kollektiv konnten durch die RSD der HbA_{1c}-Wert und der 2-Stunden-Blutzuckerwert beim oralen Glukosetoleranztest signifikant reduziert werden [37].

RSD bei chronischer Niereninsuffizienz

Therapieresistente Hypertonie wird häufig bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in den Stadien III–V angetroffen. Aufgrund des vonseiten des Ablationsverfahrens definierten Ausschlusskriteriums für eine renale Denervation bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 45 ml/Min./1,73 m² in bisherigen größeren Studien gab es bis vor Kurzem keine Daten hierzu. Einerseits wird zur erfolgreichen Durchführung ein ausreichender renaler Blutfluss (Kühleffekt) benötigt, der bei eingeschränkter Nierenfunktion zum Teil nicht gegeben ist. Andererseits besteht in den meisten Zentren nur die Möglichkeit, mit herkömmlichem und damit potenziell nephrotoxischem Kontrastmittel zu arbeiten. In einer rezenten Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei 15 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz KDOQI 3–4 (mittlere GFR 31 ml/Min./1,73 m²) die Nierenfunktion durch eine RSD nicht verschlechtert wurde und eine Blutdrucksenkung von 33/19 mmHg nach 12 Monaten erreicht werden konnte. Die stabile Nierenfunktion periinterventionell war unabhängig davon, ob herkömmliches Kontrastmittel oder Kohlendioxid-basiertes Kontrastmittel (bei 6 Patienten) verwendet wurde [38]. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse durch weitere Studien würde einem großen Patientengut eine vielversprechende Therapieoption eröffnen. Insbesondere wäre auch eine deutlich weniger invasive Alternative zur Nephrektomie bei Dialyse- oder Nierentransplantationspatienten gegeben, die unter therapieresistenter Hypertonie vor allem aufgrund der verbliebenen Schrumpfnieren leiden. Derzeit stehen aber nur Fallberichte hinsichtlich eines erfolgreichen Einsatzes der RSD zur Blutdrucksenkung bei Dialysepatienten zur Verfügung [39]. Bedeutsam ist, dass es nach RSD zu einer Verminderung der Makro- und Mikroalbuminurie und somit zu einer Verbesserung eines typischen hypertensiven Endorganschadens kommen kann [31].

RSD bei sekundärer Hypertonie

Bei den meisten Ursachen einer sekundären Hypertonie ist mit keiner Besserung der Erkrankung durch eine renale Denervation zu rechnen. Insbesondere bei Patienten mit hormonellen Dysregulationen der Nebennieren ist eine RSD nicht sinnvoll. Als Ausnahme zeigt sich jedoch möglicherweise das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS). Inwieweit die Sympathikusaktivität Folge oder Ursache eines OSAS sein kann, ist hierbei nicht gänzlich geklärt. In einer Studie an 10 Patienten mit OSAS und Hypertonie konnte gezeigt werden, dass es nicht nur zu einer Blutdrucksenkung kam, sondern auch die Schlafapnoe-Phasen signifikant seltener vorkamen [37]. Zumindest im Tierversuch konnte auch gezeigt werden, dass RSD die postapnoischen Blutdruckanstiege und das Auftreten von Vorhofflimmern bei OSAS vermindern könnte [40].

RSD bei kardialen Erkrankungen

Die Linksherzhypertrophie ist der klassische kardiale Endorganschaden bei Hypertonie und ein unabhängiger prognostischer Faktor, wobei auch hier die sympathische Überaktivierung eine wichtige Rolle spielen dürfte [41]. An einer relativ großen Gruppe von Patienten ($n = 46$) mit therapieresistenter Hypertonie konnte gezeigt werden, dass es 6 Monate nach einer RSD neben einer signifikanten Blutdrucksenkung zu einer signifikanten Reduktion der linksventrikulären Masse kommt [42]. Damit einher ging auch eine Verbesserung der diastolischen und der systolischen (bei initial normaler EF) Herzfunktion, wobei sowohl die Reduktion der Linksherzhypertrophie als auch die Verbesserung der Diastolenfunktion am ausgeprägtesten bei den Patienten mit der größten Blutdrucksenkung waren, aber auch bei Patienten ohne relevanten Blutdruckabfall erkennbar waren. Dies würde eine neue suffiziente Therapieoption für Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung bedeuten [43]. Ebenso kommt es durch die RSD zu einer deutlichen Verbesserung der Gefäßsteifigkeit [44, 45] und der Pulswellenreflexionen [46], die ja enge Zusammenhänge besonders mit der diastolischen Herzinsuffizienz („heart failure with preserved ejection fraction“) aufweisen [47]. Auch die systolische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung, die durch eine erhöhte Sympathikusaktivierung gekennzeichnet ist [48], wobei auch hier ein Zusammenhang zwischen Höhe des Sympathikotonus und Prognose besteht [49]. Der Einsatz der RSD bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz wurde in einer ersten Pilotstudie [50] überprüft: Bei 7 normotensiven Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kam es nach der RSD zu einer Zunahme der Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest), Nebenwirkungen hinsichtlich Hypotonien oder Verschlechterung der Nierenfunktion traten nicht auf. Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die einer Pulmonalvenenablation unterzogen wurden, trat die Arrhythmie in der Folge seltener auf, wenn zugleich eine RSD durchgeführt worden war [51]. Hinsichtlich schwerer Arrhythmien konnte zumindest in 2 Fällen eine deutliche Besserung beim „elektrischen Sturm“ erreicht werden [52].

■ Offene Fragen

Kann man auch durch einseitige RSD eine deutliche Blutdrucksenkung erreichen?

Während die RSD in der Anfangsphase aufgrund des damals noch unbekannten Sicherheitsprofils immer zunächst einseitig durchgeführt wurde (die zweite Nierenarterie wurde nach 1 Monat behandelt [16]), ist es heute Standard, die Ablation an beiden Nierenarterien in einer Sitzung durchzuführen. Falls dies aufgrund der Anatomie auf einer Seite nicht möglich ist, besteht die Möglichkeit, die RSD nur einseitig durchzuführen. Während derzeit keine publizierten Daten mit größeren Patientenzahlen zu dieser Frage vorliegen, suggerieren zumindest Fallberichte [53], dass dies durchaus zu einer Blutdrucksenkung führen kann.

Ist eine RSD bei Patienten mit maskierter Hypertonie sinnvoll?

Wenn man den Praxisblutdruck (mit Bestätigung durch das 24-Stunden-Blutdruck-Monitoring) der Entscheidung für eine RSD zugrunde legt, kommt die RSD für Patienten mit

maskierter Hypertonie definitionsgemäß (normaler Praxisblutdruck, erhöhter Blutdruck im 24-Stunden-Monitoring) nicht in Betracht. Diese Patienten weisen aber ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf [54], sodass im Einzelfall – trotz fehlender Studien – durchaus eine Entscheidung aufgrund des 24-Stunden-Blutdrucks getroffen werden könnte.

Patienten mit multiplen Medikamentenunverträglichkeiten

Obwohl moderne Antihypertensiva üblicherweise gut vertragen werden, treten bei manchen Patienten inakzeptable Nebenwirkungen auf. Dies kann häufig durch Dosisreduktionen (z. B. auf die halbe Standarddosis) vermieden werden [55], manchmal auch durch Aufteilen in mehrere Einzeldosen. Falls sich auch durch multiple Umstellungen der Medikation kein effektives und verträgliches Regime finden lässt, könnte im Sinne einer Einzelfallentscheidung bei entsprechend aufgeklärtem Patienten eine RSD diskutiert werden. Es existieren allerdings noch keine Daten in dieser Patientenpopulation.

Vorgehen bei gleichzeitiger Nierenarterienstenose

In Studien war die renovaskuläre Hypertonie ein Ausschlussgrund für eine RSD. Nach Maßgabe der hämodynamischen Relevanz kann eine Revaskularisierung erwogen werden, wobei nach Stentimplantation eine RSD nur noch distal des Stents durchführbar ist (mögliche Ausnahme: RSD mittels Ultraschall). Mehrfach wurde bei Interventionskongressen eine Hybridprozedur (Nierenarterien-PTA, dann RSD und zum Schluss Stentimplantation) vorgezeigt, diese kann sich aber derzeit auf keine publizierte Evidenz stützen und bleibt allenfalls eine – mit dem Patienten zu besprechende – Einzelfallentscheidung.

Ist eine Wiederholung der RSD bei Non-Respondern sinnvoll?

Wiewohl dies in Analogie zur Katheterablation bei Vorhofflimmern denkbar erscheint, fehlt dazu im Moment jegliche Erfahrung.

■ Einsatzgebiete der RSD 2013 in Österreich: Zusammenfassung und Empfehlungen

Patientenauswahl

Die RSD ist ein neuartiges interventionelles Verfahren, für das in mehreren Studien eine erfolgreiche deutliche Senkung des Praxisblutdrucks bei therapieresistenter Hypertonie belegt werden konnte. Ein günstiger Effekt auf hypertensive Endorganschäden ist mittlerweile zumindest hinsichtlich des Herzens ebenfalls bewiesen. Aufgrund der erst kurzen Nachbeobachtungsdauer stehen aber noch keine Daten zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse oder gar der Mortalität zur Verfügung. Die in den Studien behandelten Patienten waren allerdings Hochrisikopatienten mit einem $> 10\%$ igen Risiko, innerhalb von 10 Jahren an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, sodass eine relevante Blutdrucksenkung ein höchst relevantes therapeutisches Ziel darstellt. Das Fehlen

Tabelle 2: Patientenselektion zur renalen Sympathikusdenervierung

Praxisblutdruck > 160 mmHg systolisch (> 150 mmHg systolisch beim Diabetiker)
Erhöhte Blutdruckwerte im ambulanten Blutdruckmonitoring
24-Stunden-Durchschnitt > 145/90 mmHg
Tagesdurchschnitt > 150/95 mmHg
Nächtlicher Durchschnitt > 140/85 mmHg
Optimierte medikamentöse Therapie (≥ 3 adäquat dosierte, synergistisch wirkende Antihypertensiva)
Ausschluss einer Pseudoresistenz
Ausschluss einer behandelbaren sekundären Hypertonie
Optimierung der Komedikation
Optimierung der Lebensstilfaktoren
Faktoren, die eine Entscheidung zur RSD begünstigen:
(Prä-) Diabetische Stoffwechsellage
Linksherzhypertrophie
Diastolische Dysfunktion
Herzinsuffizienz
Chronische Niereninsuffizienz (GFR > 45 ml/Min./1,73 m ²)
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
Hohes kurz- oder mittelfristiges kardiovaskuläres Risiko

Tabelle 3: Kontraindikationen zur renalen Sympathikusdenervierung

Kontraindikationen für RSD
Sekundäre Hypertonie
Ungünstige Anatomie der Nierenarterien
Ausgeprägte atherosklerotische Veränderungen
Signifikante Nierenarterienstenose
Frühere Stentimplantation
Systemspezifisch für Symplicity: Durchmesser < 4 mm, Länge < 20 mm, gedoppelte Nierenarterien, große akzessorische Nierenarterien
Instabile klinische Situation
Schwangerschaft
Alter < 18 Jahre oder > 85 Jahre
Unzureichende Datenlage für RSD
Glomeruläre Filtrationsrate < 45 ml/Min./1,73 m ²
Einzelniere

von ernsthaften periinterventionellen Komplikationen ist ein weiterer wesentlicher Punkt, der für eine breitere Anwendung der RSD spricht. Auf der anderen Seite gibt es auch keine Langzeitdaten zur Sicherheit der Methode, wenngleich die vorhandenen tierexperimentellen Ergebnisse derzeit keinen Anlass zur Sorge geben.

Eine RSD kann und sollte Patienten angeboten werden, deren systolischer Praxisblutdruck trotz optimierter nichtmedikamentöser und medikamentöser Therapie (≥ 3 synergistisch wirkende Antihypertensiva) > 160 mmHg (Diabetiker: > 150 mmHg) liegt (Tab. 2). Im Vorfeld müssen eine Pseudoresistenz, ein Praxishochdruck und kurativ behandelbare sekundäre Hypertonieformen ausgeschlossen sein, weiters korrigierbare ungünstige Lebensstilfaktoren sowie Komedikationen korrigiert worden sein. Insbesondere ein ambulantes 24-Stunden-Blutdruck-Monitoring, durchgeführt nach den Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie [56], ist erforderlich. Dies beinhaltet die Verwendung von validierten Geräten sowie die Programmierung von 15-Minuten-Intervallen am Tag und 30-Minuten-Intervallen während der Nachtstunden. Dabei ist für die Empfehlung zur RSD erforderlich, dass neben dem Kriterium des deutlich erhöhten Praxisblutdrucks (s. o.) zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: mittlerer 24-h-RR > 145/90 mmHg, mittlerer Tages-RR > 150/95 mmHg, mittlerer Nacht-RR > 140/85 mmHg (beim Diabetiker gelten um 10 mmHg niedrigere Grenzwerte). Diese Werte errechnen sich aus den Daten einer australischen Untersuchung mit Vergleichsmessungen zwischen Praxismessung und ABDM bei 8575 Patienten [57].

Das Vorliegen von Kofaktoren, die durch eine RSD sicher oder wahrscheinlich günstig beeinflusst werden (prädiabetische oder diabetische Stoffwechsellage, Linksherzhypertrophie, diastolische Dysfunktion, Herzinsuffizienz, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, chronische Niereninsuffizienz), kann durchaus in die Entscheidungsfindung einfließen, ebenso ein hohes kurz- oder mittelfristiges kardiovaskuläres Risiko.

Eine entsprechende Aufklärung der Patienten ist wie vor jeder interventionellen Behandlung selbstverständlich, wobei ne-

ben den erwarteten positiven Effekten auch die fehlenden Langzeitdaten angesprochen werden müssen. Weiters muss klargemacht werden, dass eine RSD mit dem Ziel einer Reduktion der medikamentösen Therapie im Hinblick auf die Datenlage derzeit nicht sinnvoll ist.

Kontraindikationen (Tab. 3) umfassen eine ungeeignete Nierenarterienanatomie (ausgeprägte atherosklerotische Veränderungen; signifikante Stenosen; in der Regel frühere Stentimplantation; beim Symplicity-System Fehlen einer großkalibrierten Hauptarterie mit einem Durchmesser von ≥ 4 mm und einer Länge von ≥ 20 mm), Alter < 18 Jahre oder > 85 Jahre, Schwangerschaft, sowie instabile klinische Situationen (die RSD ist eine elektive Intervention, die auch nur zu einer langsamen Blutdrucksenkung im Verlauf etlicher Wochen führt). Zudem kann noch keine generelle Empfehlung bei höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 45 ml/Min./1,73 m²) oder Einzelniere gegeben werden.

Zentrumsauswahl

Die präinterventionellen Abklärungen hinsichtlich resistenter Hypertonie und die nötige Nachbetreuung der Patienten (nicht zuletzt muss die Compliance mit der Medikation erhalten bleiben, da der therapeutische Erfolg ansonsten gefährdet ist) machen eine ausreichende Expertise im Management komplexer Hypertoniepatienten erforderlich. Idealerweise sollte diese dokumentiert sein (Center of Excellence der European Society of Hypertension, European Hypertension Specialist, Hochdruckdiplom der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie) [9, 26, 55]. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Interventionszentrum und dem niedergelassenen Bereich ist ebenfalls unumgänglich. Die Intervention selbst sollte – wie üblich – von erfahrenen, interventionell tätigen Ärzten durchgeführt werden, wobei eine sichere Analgosedierung sowie das Management von potenziellen Komplikationen im durchführenden Zentrum sichergestellt sein müssen.

Wie auch international üblich [9, 26, 55], ist eine Beteiligung am nationalen RSD-Register (TREND-Register; Zugang über www.hochdruckliga.at) obligat, um Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Methode zu gewinnen.

Interessenkonflikt

TW, MCB, CK und TL haben Vortragshonorare und Reiseunterstützungen für Kongresse von Medtronic erhalten. UCH: Forschungsunterstützung von Medtronic und Vessix sowie Vortrags- und Beratungshonorare von Medtronic. RZ, BW, KH, HB, PG und JH haben keine Interessenkonflikte mit Relevanz zum Thema der Publikation.

Literatur:

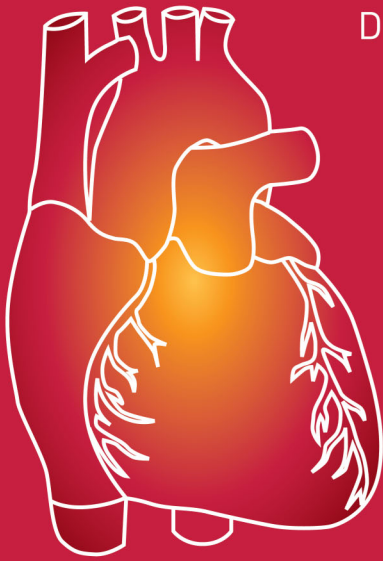
- Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol* 2010; 108: 227–37.
- Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.
- Esler M. Looking at the sympathetic nervous system as a primary source. In: Zanchetti A, Robertson JIS, Birkenhager WH (eds). *Handbook of Hypertension*. Elsevier, Amsterdam, 2004; 81–103.
- Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037–42.
- Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998; 32: 1039–43.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690–7.
- Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 642416.
- Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clin Anat* 2012; 25: 628–33.
- Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837–41.
- Schlaich MP, Socratous F, Henneby S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 933–9.
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension* 2011; 57: 946–51.
- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974–9.
- Page IH, Heuer GJ. A surgical treatment of essential hypertension. *J Clin Invest* 1935; 14: 22–6.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled Rheos Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 765–73.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–4.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2976–82.
- Papademetriou V, Worthley SG, Tsioufis C, et al. Catheter-based renal denervation for the treatment of patients with drug-resistant hypertension: EnligHTN 1: three month data of a first in man study using a multi-electrode radiofrequency ablation catheter. *Circulation* 2012; 126 (21 Meeting Abstracts): A 15523.
- Worthley SG, Papademetriou V, Worthley M, et al. Longer term safety and efficacy of sympathetic renal artery denervation using a multi-electrode renal artery denervation catheter in patients with drug-resistant hypertension: 12 months results of a first-in-human, multicenter study. In: *EuroPCR 2013*, Paris.
- Hoppe UC. Clinical experience with Vessix Vascular renal denervation balloon catheter. In: *EuroPCR 2012*, Paris.
- Ormiston JA, van Pelt N, Stewart R, et al. The RHAS study. Feasibility study to evaluate the Maya (OneShot) renal hypertension ablation system for chronic hypertension: 12 months results. In: *EuroPCR 2013*, 2013.
- Mabin T, Sapoval M, Cabane V, et al. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention* 2012; 8: 57–61.
- Steigerwald K, Titova A, Malle C, et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model. *J Hypertens* 2012; 30: 2230–9.
- Templin C, Jaguszewski M, Ghadri JR, et al. Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the Simplicity(R) catheter system and the EnligHTN™ multi-electrode renal denervation catheter. *Eur Heart J* 2013; 34: 2141–8.
- Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, et al. [Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 2418.
- Kaltenbach B, Id D, Franke JC, et al. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2694–5.
- Vonend O, Antoch G, Rump LC, et al. Secondary rise in blood pressure after renal denervation. *Lancet* 2012; 380: 778.
- Rippy MK, Zarins D, Barman NC, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 1095–101.
- Dorr O, Liebetrau C, Mollmann H, et al. Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structural renal damage. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 479–80.
- Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 419–24.
- Stefanadis C, Toutouzas K, Synetos A, et al. Chemical denervation of the renal artery by vincristine in swine. A new catheter based technique. *Int J Cardiol* 2013; 167: 421–5.
- Symplcity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
- Mahfoud F. Early results following renal denervation for treatment of hypertension in a real-world population: the global SYMPPLICITY register. In: *EuroPCR 2013*, Paris.
- Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 1049–57.
- Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940–6.
- Witkowski A, Prejbisz A, Florkacz E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559–65.
- Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250–7.
- Di Daniele N, De Francesco M, Violo L, et al. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of difficult-to-control or refractory hypertension in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1689–90.
- Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension* 2012; 60: 172–8.
- Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34: 724–8.
- Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 901–9.
- Zile MR, Little WC. Effects of autonomic modulation: more than just blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 910–2.
- Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, et al. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1956–65.
- Mortensen K, Franzen K, Himmel F, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation improves central hemodynamics and arterial

- stiffness: a pilot study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 861–70.
- Hering D, Lambert EA, Marusic P, et al. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2013 [Epub ahead of print].
 - Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1874–83.
 - Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1125–34.
 - Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
 - Davies JE, Manisty CH, Petraro R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 2013; 162: 189–92.
 - Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1163–70.
 - Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 63–7.
 - Himmel F, Bode F, Mortensen K, et al. Successful single-sided renal denervation approach in a patient with stenosis of an accessory renal artery. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 187–8.
 - Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 508–15.
 - Caulfield M, de Belder M, Cleveland T, et al. The Joint UK Societies’ consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. 2012. <http://www.bcs.com/images/news/Joint%20UK%20Societies%20consensus%20statement%20on%20renal%20denervation.pdf> [gesehen 26.06.2013].
 - Zweiker R, Slany J. Zeitgemäße Hochdruckdiagnose I: Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring. *J Hypertonie* 2012; 16: 18–24.
 - Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1104.

PD Dr. Thomas Weber

Facharzt für Innere Medizin, Zusatzfach Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, FESC, Hypertension Spezialist European Society of Hypertension. Tätig an der II. Inneren Abteilung/Kardiologie des Klinikums Wels-Grieskirchen (Center of Excellence, European Society of Hypertension). 2. Vizepräsident der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.





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.

INNERE MEDIZIN

UPDATE REFRESHER

26. – 30. November 2013

40 DFP-Punkte

KARDIOLOGIE

UPDATE REFRESHER

8. – 9. November 2013

16 DFP-Punkte

Veranstaltungsort
Aula der Wissenschaften Wien

Information / Anmeldung
Tel.: 02252 263 263 10
Fax: 02252 263 263 40
info@fomf.at | www.fomf.at



FORUM
FÜR MEDIZINISCHE
FORTBILDUNG



Nutzen-Risiko-Profil von Aspirin in der Primär- und Sekundärprävention

J. Siller-Matula

Kurzfassung: Der Netto-Nutzen von Aspirin zur Sekundärprävention wird nicht bestritten: Auf 6 durch Aspirin verhinderte, schwere vaskuläre Ereignisse tritt eine schwerwiegende Blutung auf. Im Gegensatz dazu gibt es eine anhaltende Debatte um den Einsatz von Aspirin zur Primärprävention. Veröffentlichte Studien deuten darauf hin, dass in der Primärprävention für 2 durch Aspirin verhinderte, schwere vaskuläre Ereignisse eine schwere Blutung auftritt. Die Wirkung von Aspirin in der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes oder mit arterieller Hypertonie ist unklar. Basierend auf den rezenten Erkenntnissen soll die Be-

urteilung des klinischen Netto-Nutzens von Antithrombotika als ein wichtiger Schwerpunkt im Patientenmanagement etabliert werden.

Schlüsselwörter: Aspirin, Blutungsrisiko, Primärprävention, Sekundärprävention

Abstract: Risk-Benefit Profile of Aspirin in the Primary and Secondary Prevention. The net benefit of aspirin for secondary prevention substantially exceeds the bleeding hazard: for 6 prevented major vascular events approximately one major bleeding event occurs. In contrast, there

is an ongoing debate concerning use of aspirin for primary prevention. Published evidence shows that when aspirin is used for primary prevention, for 2 prevented major vascular events approximately one major bleeding event occurs. The effect of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes or arterial hypertension is unclear. Assessment of bleeding risk and especially of the clinical net benefit should merit more emphasis in patient management. **J Hyperton 2013; 17 (3): 117–8.**

Key words: aspirin, bleeding risk, primary prevention, secondary prevention

■ Einleitung

Aspirin wird seit Jahren sowohl für die primäre als auch sekundäre Prävention von kardiovaskulären Ereignissen verwendet [1]. Multiple wissenschaftliche Studien belegen die positive Rolle von Aspirin bei der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in der sekundären Prävention [2, 3].

■ Sekundärprävention

In einer Metaanalyse von 135.000 Patienten mit hohem Risiko für vaskuläre Ereignisse (90 % mit bekannter koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulärer Krankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit) wurde gezeigt, dass Aspirin das relative Risiko von vaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskulärer Tod) um 22 % reduzierte (absolute Risikoreduktion [ARR] = 2,5 %) auf Kosten eines relativen Risikos für schwere Blutungen von 60 % (absolute Risikoerhöhung [ARI] = 0,42 %) [2]. In einer weiteren Metaanalyse verringerte Aspirin in der Sekundärprävention das relative Risiko von Herzinfarkt um 31 %, ischämischen Schlaganfall um 22 % und kardiovaskulärem Tod um 13 % [3]. In einer hypothetischen Gruppe von 10.000 für die Sekundärprävention behandelten Patienten würde Aspirin somit rund 250 schwere vaskuläre Ereignisse verringern (number needed to treat [NNT] = 40) und etwa 40 schwerwiegende extrakranielle Blutungen verursachen (number needed to harm [NNH] = 240). Der Netto-Nutzen von Aspirin zur Sekundärprävention wird nicht bestritten: Auf 6 durch Aspirin verhinderte schwere vaskuläre Ereignisse würde eine schwerwiegende Blutung auftreten [1].

■ Primärprävention

Im Gegensatz dazu gibt es eine anhaltende Debatte um den Einsatz von Aspirin zur Primärprävention. Veröffentlichte

Studien unterstützen nicht unbedingt die Annahme, dass die Verwendung von Aspirin mit mehr Nutzen als Risiken in der primären Prävention einhergeht. In einer Metaanalyse von 95.000 Patienten verringerte Aspirin das relative Risiko für vaskuläre Ereignisse um 12 % (ARR = 0,07 %), erhöhte aber gleichzeitig das relative Risiko von extrakraniellen Blutungen um 54 % (ARI = 0,03 %) [3]. Aspirin reduzierte zwar das relative Risiko für Myokardinfarkt um 23 % (ARR = 0,05 %), beeinflusste jedoch nicht das Risiko für einen Schlaganfall oder vaskulären Tod. Für eine hypothetische Gruppe von 10.000 Patienten würde Aspirin zur Primärprävention voraussichtlich 7 schwere vaskuläre Ereignisse (NNT = 1430) verhindern, auf Kosten von 1 hämorrhagischen Schlaganfall und 3 schwerwiegenden extrakraniellen Blutungen (NNH = 2500) [1]. Dies deutet darauf hin, dass für 2 verhinderte schwere vaskuläre Ereignisse zirka eine schwere Blutung auftreten würde. Eine weitere Metaanalyse zeigte, dass die Effekte von Aspirin in der primären Prävention geschlechtsspezifisch waren: Aspirin verringerte das relative Risiko für einen Schlaganfall bei Frauen um 24 % und von Myokardinfarkt bei Männern um 32 %. Jedoch ginge diese Reduktion von ischämischen Ereignissen mit einer um 68 % erhöhten Gefahr von schweren Blutungen einher [3]. Darüber hinaus bestätigen auch weitere Studien, dass der Nutzen von Aspirin in der Primärprävention gering ist und teilweise durch die Risiken minimiert wird [4–6]: Aspirin erhöhte das relative Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall um 55 %, was einen Anstieg von 20 schweren intrakraniellen Blutungen in 10.000 behandelten Patienten bedeutete (NNH = 500).

Primärprävention mit Aspirin und Diabetes

Interessanterweise erhöhte Aspirin das Risiko von Blutungen bei Patienten mit Diabetes nicht, obwohl Diabetes ein unabhängiger Prädiktor für hämorrhagische Ereignisse war [4]. Diese Beobachtung unterstreicht 2 wichtige Tatsachen: Eine verminderte gerinnungshemmende Wirkung von Aspirin bei Patienten mit Diabetes und die Überlappung von Risikofaktoren, die die vaskulären und hämorrhagischen Ereignisse voraussagen [1, 7, 8]. Die Wirkung von Aspirin in der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes ist also unklar. Mehrere Studien legen nahe, dass

Eingelangt und angenommen am 27. Mai 2013; Pre-Publishing Online am 16. Juli 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Jolanta Siller-Matula, PhD, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: jolanta.siller-matula@meduniwien.ac.at

Aspirin mit einer nicht signifikanten Reduktion des relativen Risikos (10 %) von einem kombinierten Endpunkt aus schweren kardiovaskulären Ereignissen verbunden ist (ARR = 1,2 %), jedoch ohne Auswirkung auf Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Tod [9].

Primärprävention mit Aspirin und Hypertonie

Eine Aspirin-Behandlung bei Patienten mit einer gut kontrollierten diastolischen Hypertonie erhöhte das Schlaganfallrisiko nicht und senkte die Inzidenz von Myokardinfarkten um 36 % in der HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment) [10]. Andererseits haben die HOT-Trialists die stillen Infarkte von der Analyse ausgeschlossen. Wenn die stillen Infarkte in die Analyse eingeschlossen wurden, war die protektive Wirkung von Aspirin nicht mehr nachweisbar. Nachdem ein unkontrollierter Bluthochdruck oder Blutdruckschwankungen unabhängige Prädiktoren für intrakranielle Blutungen darstellen, ist der Einsatz von Aspirin für die Primärprävention in diesem Patientenkollektiv als risikoreich einzustufen [11].

■ Der schmale Grat zwischen Nutzen und Risiko

Viele Studien belegen, dass die blutungsassoziierten prädiktiven Faktoren (wie Diabetes, Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Verwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulanzen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte) weitgehend mit etablierten atherothrombotischen Risikofaktoren überlappen (wie Framingham-Score) [1, 4]. Weiters konnte gezeigt werden, dass die Reduktion von vaskulären Ereignissen durch Aspirin nicht mit dem prognostizierten Risiko für koronare Herzkrankungen zusammenhängt [3]. Somit erscheint die Sinnhaftigkeit von Aspirin zur Primärprävention bei Patienten mit einem niedrigen bis moderaten Risiko für koronare Herzkrankheit nicht ratsam. Dementsprechend empfehlen die europäischen Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen keinen routinemäßigen Einsatz von Aspirin zur Primärprävention [12]. Ähnlich wird Aspirin bei Diabetikern ohne klinische Anzeichen einer atherosklerotischen Erkrankung nicht mehr empfohlen [12]. Interessanterweise kann laut den gleichen Leitlinien die Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie bei Patienten mit Bluthochdruck und ohne eine Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Betracht gezogen werden, wenn die Patienten gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Diese Empfehlung scheint jedoch widersprüchlich zu sein, nachdem die Leitlinien prinzipiell von der Verwendung von Aspirin in der Primärprävention abraten [12].

Ein Entscheidungsprozess über die Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen ist schwierig, da das individuelle Risiko für Blutungen und ischämische Ereignisse unbedingt zu berücksichtigen ist. Die rezenten Studien unterstreichen, dass die Beurteilung des klinischen Netto-Nutzens als weiterer Schwerpunkt im Patientenmanagement einen Stellenwert verdient. Nachdem es nur eine dünne Linie zwischen Wirksamkeit und Sicherheit gibt, erscheinen zukünftige Studien zur Risikostratifizierung der antithrombozytären Therapie im Sinne der personalisierten Medizin obligatorisch zu sein.

Es ist keine leichte Entscheidung, einem symptomlosen Patienten ein Medikament zu empfehlen, welches einerseits eine

sehr geringe Chance für die Prävention eines unerwünschten Ereignisses bietet und andererseits eine noch geringere Chance, dass es eine andere Nebenwirkung verursacht. Weder Ärzte noch Patienten sind gewöhnt, das Risiko in quantitativer Hinsicht zu werten. Der Entscheidungsprozess hat eine Graustufe anstatt wie gewohnt schwarz/weiß angenommen. Dies erfordert eine bessere Kommunikation von Risiken an die Patienten, für die es möglicherweise nicht intuitiv klar ist, dass eine relative Risikoreduktion von vaskulären Ereignissen von 12 % mit Aspirin in der Primärprävention bedeutet, dass man tausende Patienten behandeln muss, um ein Ereignis zu vermeiden.

■ Relevanz für die Praxis

Nachdem es nur eine dünne Linie zwischen Wirksamkeit und Sicherheit von Aspirin in der Primärprävention gibt, empfehlen die rezenten europäischen Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen keinen routinemäßigen Einsatz von Aspirin zur Primärprävention.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt in Bezug auf diese Arbeit.

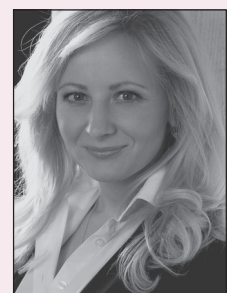
Literatur:

1. Siller-Matula JM. Hemorrhagic complications associated with aspirin: an underestimated hazard in clinical practice? JAMA 2012; 307: 2318–20.
2. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71–86.
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373: 1849–60.
4. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes: a population-based cohort study. JAMA 2012; 307: 2286–94.
5. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303: 841–8.
6. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2009; 301: 1909–19.
7. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Christ G, et al. Dual non-responsiveness to antiplatelet treatment is a stronger predictor of cardiac adverse events than isolated non-responsiveness to clopidogrel or aspirin. Int J Cardiol 2013; 167: 430–5.
8. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Lang IM, et al. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. J Thromb Haemost 2012; 10: 529–42.
9. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009; 339: b4531.
10. Hanson SR, Griffin JH, Harker LA, et al. Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. J Clin Invest 1993; 92: 2003–12.
11. Liu W, Liu R, Sun W, et al. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. Stroke 2012; 43: 2916–22.
12. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012; 33: 1635–701.

PD Dr. Jolanta Siller-Matula

2000–2005 Medizinstudium in Warschau und Wien. 2011 Abschluss des PhD-Studiums, 2012 Venia legendi für Innere Medizin.

Fächerübergreifende Forschungsschwerpunkte: Kardiologie, Hämostaseologie und klinische Pharmakologie mit Fokus auf personalisierte antithrombozytäre Therapie.



Durch meine Brille: Renale Sympathikusdenervation: Hype or Hope?

J. Slany



Die Dilatation der Nierenarterienstenose ist tot, es lebe die renale Sympathikusdenervation (RSD)! Endlich, nach Jahren der scheinbaren Stagnation und Enttäuschungen – die selten realisierbare Senkung des systolischen Blutdrucks < 130 mmHg ohne sicheren Nutzen, die Impfung gegen Hypertonie ein offensichtlicher Flop, kaum neue Medikamente und die wenigen ohne überzeugenden Vorteil gegenüber den „alten“, die Karotis-Barorezeptor-Stimulation viel zu aufwendig – nun das Zauberwort RSD. Für den versierten Katheterinterventionisten eine watscheneinfache Prozedur, Patienten in Hülle und Fülle, die Katheterlabors noch besser auslastbar (demnächst Erweiterung erforderlich), üppiger LKF-Punktesegen, Geld in allen Kassen (ausgenommen Krankenkassen und Gesundheitsbudgets), besonders in jenen der Geräte- und Katheterhersteller. Die interventionelle Welt ist glücklich, sie feiert einen Paradigmenwechsel.

Während sich die Hypertensiologen bemühen, den Wildwuchs durch strikte Indikations- und Expertiseregeln einzudämmen – siehe Artikel von Weber et al. in dieser Ausgabe – haben die Kardiologen längst das Heft an sich gerissen. Nicht zufällig stammen die größten Fallzahlen in Österreich aus einem Herzkatheterzentrum und sind eben 4 diesbezügliche Artikel in der Ausgabe des *European Heart Journal* vom 28. Juli erschienen. Um die Blutdruckexpertise der Kardiologen zu charakterisieren, sei nur an die Ergebnisse der gar nicht lange zurückliegenden EUROASPIRE-I-, -II- und -III-Studien [*Lancet* 2009] erinnert: Zwischen den Erhebungen, die 1995/1996 und 2006/2007 bei kardiologisch betreuten Patienten nach Bypassoperation, Koronarintervention oder Herzinfarkt durchgeführt wurden, blieb der Anteil jener mit schlecht eingestelltem Blutdruck mit 58,1 % und 60,9 % nahezu gleich, Tendenz schlechter.

Klar, nicht jeder schlecht eingestellte Hypertoniker fällt in die Kategorie therapieresistente Hypertonie, der derzeit anerkannten Indikation für eine RSD. Aber: Wie überzeugend ist die Definition mit ungenügender Blutdruckkontrolle trotz Gabe von 3 Antihypertensiva aus verschiedenen Klassen in adäquater Dosierung, von denen eines ein Diuretikum ist, wenn 3 Medikamente in einer Tablette als Fixkombination zur Verfügung stehen? Gewiss, es gibt die armen Teufel, deren Blutdruck kaum einstellbar ist, sei es wegen multipler Unverträglichkeiten, sei es – und das ist vermutlich häufiger – wegen versteifter und hypertrophierter arterieller Gefäße nach langjährig insuffizient eingestellter Hypertonie. Bei mehr als der Hälfte der therapieresistenten Hypertoniker

scheint es sich indes um Patienten zu handeln, die entgegen treuherziger Versicherung ihre vorgeschriebenen Medikamente gar nicht oder allenfalls teilweise einnehmen. Das haben jedenfalls 2 rezente Studien durch Medikamentenanalysen aus dem Harn von einschlägigen Patientenkollektiven gezeigt und damit ältere Studien indirekt bestätigt, in denen eine konsequente elektronische Überwachung der Tabletteneinnahme die Blutdruckeinstellung „therapieresistenter“ Patienten dramatisch verbessert hat. Wenn schon teure Intervention, dann doch vorher die vergleichsweise billige Medikamentenanalyse im Harn.

Was die Dokumentation der ersten Ergebnisse der RSD betrifft, kann man nur den Kopf schütteln oder wissend lächeln. Schon die alten Römer wussten, warum *haruspex ridet haruspicem videt*. Auch die Studienautoren werden gewusst haben, warum sie die neue Methode mit Officemessungen und nicht mittels ABPM dokumentierten, zeigen doch selbst Placebos in Doppelblindstudien bei Officemessungen erstaunliche Drucksenkungen, hingegen potente Antihypertensiva mittels ABPM eine nur wenig beeindruckende Wirkung. Eine systolische Blutdrucksenkung von 30 mmHg oder im Einzelfall mehr macht doch einen ganz anderen Eindruck als eine Reduktion um 10–15 mmHg. Nach den derzeit limitierten Erfahrungen mit ABPM-Dokumentation entspricht das Ausmaß der durch RSD erreichten Drucksenkung durchaus jener unter einem konventionellen Antihypertensivum in adäquater Dosierung. Das ist ein akzeptables Resultat, wenn es hilft, bei Patienten mit echter Therapieresistenz den Blutdruck näher an oder sogar in den Zielbereich zu bringen. Womit allerdings nicht zwingend bewiesen ist, dass in diesem Kollektiv mit oft weit fortgeschrittenen vaskulären Schäden die Prognose verbessert wird.

Bleibt die Hoffnung, dass mit der RSD nicht zu viel Unfug abseits von anerkannten Indikationen angerichtet wird und vernünftiger kontrollierte randomisierte Studien in ein paar Jahren den allfälligen Nutzen für kardiovaskuläre, zerebrale und renale Folgeerkrankungen klar dokumentieren werden.

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 2012; 13: Nr. 54*



How to Identify Coronary Artery Disease in an Asymptomatic Hypertensive Patient?

Diagnose der Koronaren Herzerkrankung beim asymptomatischen hypertonen Patienten

C. Tsioufis¹, K. Dimitriadis¹, C. Thomopoulos², A. J. Manolis³, E. Agabiti-Rosei⁴

¹First Cardiology Clinic, University of Athens, Hippokratio Hospital; ²Department of Cardiology, Helena Venizelou Hospital, Athens;

³Department of Cardiology, Aslepeio Hospital, Athens, Greece; ⁴Clinica Medica – Division of Internal Medicine, University Hospital, Brescia, Italy

■ Hypertonie und Koronare Herzerkrankung: Gegenwärtiger Stand

Die Koronare Herzerkrankung (coronary artery disease [CAD]) ist die führende Todesursache und weltweit eine der Hauptursachen für Morbidität und beeinträchtigte Lebensqualität; Hypertoniker weisen im Vergleich zu Normotonikern eine 2–3-fach erhöhte Prävalenz für CAD auf [1–4]. Weiters leiden 60 % aller CAD-Patienten an Hypertonie, was auf eine enge Assoziation zwischen einer hypertensiven Erkrankung und der Pathophysiologie der CAD hindeutet [1–5].

■ Klinische Notwendigkeit der Identifikation einer asymptomatischen CAD

Die CAD hat eine lange asymptomatische Latenzzeit. Viele Personen, sogar solche mit fortgeschrittener Erkrankung, sind beschwerdefrei bis zum Auftreten schwerwiegender Ereignisse, wie plötzlicher Herztod, instabile Angina, Myokardinfarkt oder kongestives Herzversagen [3, 6, 7]. In der klinischen Praxis ist es oft nötig, eine CAD bei asymptomatischen Hypertonikern auszuschließen, sei es zur präoperativen Risiko-bewertung, sei es bei Patienten, die mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern vorstellig werden oder die nach Episoden ventrikulärer Tachykardien oder einer Synkope klinisch abgeklärt werden sollen [6, 7]. Ziel dieses Newsletters ist es, Möglichkeiten zur Abklärung einer CAD bei asymptomatischen hypertensiven Patienten darzustellen.

■ Pathophysiologie der Myokardischämie bei der Hypertonie

Bei Hypertonikern wird eine Myokardischämie durch anatomische und pathophysiologische Faktoren verursacht, die von denen der „klassischen“ CAD abweichen [3, 8]. Abgesehen von der atherosklerotischen Obstruktion der großen epikar-

dialen Koronararterien liegt oft eine reduzierte vasodilatatorische Kapazität der koronaren Mikrozirkulation vor, die hauptsächlich durch Arteriolenhypertrophie und endotheliale Dysfunktion verursacht wird [3, 8–11]. Weiters ist die koronare Flussreserve bei Hypertonikern aufgrund mehrerer pathophysiologischer Mechanismen reduziert, wie gesteigerte Nachlast, linksventrikuläre Masse und endsystolischer Stress, inadäquate Angiogenese, extravaskuläre Kompression, Reduktion der gesamten maximalen Querschnittsfläche des mikrozirkulatorischen Betts zusammen mit subklinischer Entzündung, endothelialer Dysfunktion und Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie des Renin-Angiotensin-Systems [3, 8–11]. Vom klinischen Standpunkt kann eine reduzierte koronare Flussreserve zumindest während der Stressperiode zu einer herabgesetzten, subendokardialen koronaren Perfusion und Ischämie führen sowie zu beeinträchtigter diastolischer und systolischer Funktion [3, 8–11]. Zusätzlich tragen ungünstige Veränderungen des Thrombose/Fibrinolyse-Systems und der Blutviskosität zu einem prothrombotischen Zustand mit Auslösung kardiovaskulärer Ereignisse bei [8].

All die genannten Mechanismen führen zu einem Ungleichgewicht des myokardialen Sauerstoffbedarfs und der Sauerstoffversorgung bei Hypertonie und tragen zu klinisch manifesten ischämischen Ereignissen oder zu stummer Ischämie bei [12–14]. Letztere findet sich häufig bei Patienten ohne adäquate Blutdruckkontrolle sowie bei älteren unbehandelten Hypertonikern und weist auf eine mögliche ischämische Belastung hin [12–14]. Die Daten zur prognostischen Signifikanz der stummen Ischämie sind jedoch spärlich und widersprüchlich. In der „Baltimore Longitudinal Aging Study“ gab es keine Assoziation von transienter stummer Ischämie mit kardialen Endpunkten [13], während in einer schwedischen Studie an Männern des Jahrgangs 1914 das Vorhandensein einer stummen Ischämie ein starker Prädiktor für kardiale Ereignisse war [14]. Heutzutage sollten Hinweise auf transiente stumme Ischämien zurückhaltend zur Beurteilung der globalen ischämischen myokardialen Belastung eingesetzt werden.

* Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von Max Pichler und Jörg Slany.

■ Beurteilung des CAD-Risikos in der Hypertonie: Kombination von Risikoscores und Zielorganschäden

Bei asymptomatischen Hypertonikern sollte die Fahndung nach einer koronaren Herzerkrankung in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko erfolgen [4–7]. Den ESH-Guidelines zufolge [4, 5] werden Hochrisikohypertoniker definiert als Personen mit einem systolischen Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischen Blutdruck BP ≥ 110 mmHg, Diabetes (Typ 1 und 2), einem stark erhöhten singulären Risikofaktor und > 3 kardiovaskulären Risikofaktoren, einer Vorgeschichte für kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen und dem Vorliegen von Zielorganschäden (wie Mikroalbuminurie oder Proteinurie, eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate mithilfe der Cockcroft-Gault- oder MDRD-Formel < 60 ml/Min./1,73 m², konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie, Karotiswandverdickung mit einer Intima-media-Dicke $> 0,9$ mm oder Vorliegen von Plaques, Karotis/Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit > 12 m/Sek. und einen Knöchel-/Brachialis-Blutdruckindex $< 0,9$). Solche Patienten sollten einer weiteren diagnostischen Abklärung zum Nachweis einer CAD zugeführt werden, auch wenn sie aktuell asymptomatisch sind. Bei den übrigen Hypertonikern ermöglicht der Einsatz etablierter Risikoscores basierend auf der Framingham-Studie, dem SCORE-Projekt und dem HeartScore, die auch die Blutdruckwerte berücksichtigen, eine Klassifikation in niedriges, mittleres, hohes und sehr hohes Risiko [4–8].

Obwohl die Risiken von Belastungstests vernachlässigbar sind, können falsch-positive Testergebnisse zu einer unangebrachten weiteren Testung und zur Verunsicherung der Patienten führen sowie zu Problemen am Arbeitsplatz oder mit Versicherungen. Daher ist keine weitere CAD-Untersuchung erforderlich, wenn ein asymptomatischer Hypertoniker nach gründlicher Beurteilung als Person mit niedrigem Risiko eingestuft wird. Ist jedoch der asymptomatische Hypertoniker in die Gruppen mit mittlerem, hohem oder sehr hohem Risiko einzustufen, wird ein funktioneller Stresstest empfohlen.

■ Tests zur CAD-Risikobewertung beim asymptomatischen hypertensiven Patienten

Beurteilung des Zielorganschadens

Herz

Elektrokardiogramm

Den aktuellen ESH-Guidelines zufolge ist ein Ruhe-EKG für die kardiovaskuläre Risikobeurteilung bei asymptomatischen Personen mit Hypertonie zu empfehlen [4, 5]. Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass ein 12-Kanal-EKG prädiktiv für Ereignisse bei asymptomatischen Erwachsenen ist und dass spezifische Befunde wie linksventrikuläre Hypertrophie, QRS-Verlängerung, ST-Segmentdepression, T-Wellen-Inversion und Q-Wellen hinweisend sind auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse inklusive dem Auftreten von Arrhythmien [7, 15]. Hervorzuheben ist, dass das EKG im Vergleich zur Standardbeurteilung gemäß der Women's Health Initiative und der Cleveland Clinic Study [7] das Risiko neu bewertet.

Echokardiographie in Ruhe

Bei asymptomatischen Hypertonikern ist die Echokardiographie essenziell für die CAD-Risikobeurteilung und den Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie [4, 5]. Die MAVI-Studie zeigte für Hypertoniker, dass jeder Anstieg des linksventrikulären Masseindex um 39 g/m² von einem um 40 % höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse begleitet wurde. In einer griechischen Studie mit einem Follow-up-Zeitraum von 6 Jahren war das Vorhandensein einer linksventrikulären Hypertrophie mit einer Hazard Ratio von 1,52 für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden [4, 5, 16]. Abgesehen von linksventrikulärer Hypertrophie hatten diejenigen mit entweder konzentrischem Remodelling oder linksventrikulärer Hypertrophie ein 2-fach höheres kardiovaskuläres Risiko [4, 5]. Zusätzlich sagten sowohl Auswurf-fraktion als auch die linksventrikuläre Auswurfverkürzung sowie linksventrikuläre diastolische Funktion (transmitraler Blutfluss oder Gewebe-Doppler-Imaging) Ereignisse voraus. Segmentale Defekte der linksventrikulären Wandkontraktion können durch einen früheren (stummen) Infarkt oder eine Ischämie bedingt sein und sollten weiterführend untersucht werden [4, 5, 7].

Blutgefäße

Karotis-Intima-media-Dicke

Aus der Karotis-Intima-media-Dicke lässt sich die Inzidenz von kardialen Ereignissen abschätzen. Die ARIC-Studie zeigte, dass für jede Zunahme der Intima-media-Dicke um 0,19 mm das Mortalitätsrisiko infolge Myokardinfarkts um 36 % erhöht war [4, 5, 7]. Bemerkenswerterweise ist die Beziehung zwischen Karotis-Intima-media-Dicke und Ereignissen linear und kontinuierlich ab einem Cut-off-Wert $> 0,9$ mm.

Knöchel-Brachialis-Index

Dieser praxisnahe Test für die periphere arterielle Erkrankung bietet auch prognostische Informationen zur CAD vor allem bei Patienten mit mittelhohem Risiko. Ein Wert $< 0,9$ steht für das Vorliegen einer peripheren arteriellen Erkrankung mit einer Stenose > 50 % und ist ein Prädiktor für widrige kardiale Ereignisse [4, 5, 7].

Arterielle Steifigkeit

Die Karotis/Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit ist ein unabhängiger Prädiktor koronarer Ereignisse bei Hypertonie. Obwohl das Verhältnis von Steifigkeit zu Ereignissen kontinuierlich ist, wird der Cut-off-Punkt von > 12 m/Sek. gemeinhin als Diskriminator verwendet [4, 5] [Anmerkung: Der Cut-off-Wert wurde rezent auf 10 m/Sek. geändert (ESH/ESC-Guidelines 2013)].

Niere

Glomeruläre Filtrationsrate

Eine renale Dysfunktion, beurteilt durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate [eGFR]) entweder mithilfe der abgekürzten MDRD-Formel oder der Cockcroft-Gault-Formel, ist ein Hinweis auf eine schlechte Prognose [4, 5, 16]. In einer hypertonen Population erhöhte eine eGFR zwischen 15 und 59 ml/Min./1,73 m² das Risiko für Ereignisse um 66 % selbst nach Adjustierung für linksventrikuläre Hypertrophie und Baseline-Ungleichheiten [16]. In der ADVANCE-Studie steigerte eine 50%ige

Abnahme der eGFR das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um das 2,2-Fache und unterstrich – in Übereinstimmung mit der VALUE-Studie – den prädiktiven Wert der eGFR [4, 5, 17].

Mikroalbuminurie

In der Hypertonie hat die Mikroalbuminurie auch unterhalb des festgesetzten Schwellenwerts (Albumin-Kreatinin-Ratio < 30 mg/g) eine prädiktive kardiovaskuläre Bedeutung; es besteht eine kontinuierliche Beziehung des CAD-Risikos zu so niedrigen Werten wie $\geq 3,9$ mg/g für Männer und 7,5 mg/g für Frauen [4, 5]. Dies mag durch die Tatsache bedingt sein, dass die Albuminurie eine generalisierte vaskuläre Dysfunktion widerspiegelt und dass sie ein einzigartiger Indikator von endothelialer Dysfunktion, entzündlicher Aktivierung und von Atheroskleroseprogression ist [18].

Funktionelle CAD-Tests

Belastungsselektrokardiographie

Ein Belastungs-EKG ist indiziert bei Hypertonikern mit mittelhohem und hohem Risiko zur Beurteilung der asymptomatischen CAD [7, 8]. Bei der Hypertonie verringern die diastolische Dysfunktion, die linksventrikuläre Hypertrophie, der erhöhte Wandstress sowie die subendokardiale Ischämie die Spezifität und Sensitivität des Belastungstests [3, 8]. Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass das Belastungs-EKG eine durchschnittliche Sensitivität von 68 % und Spezifität von 77 % aufweist, während einzelne Arbeiten eine Spezifität von bis zu 90 % gezeigt haben [3, 8, 19]. Die Belastungstoleranz ist bei Patienten mit einer schlechten Blutdruckkontrolle herabgesetzt und eine schwere systemische Hypertonie kann eine belastungsinduzierte ST-Senkung auch in Abwesenheit einer obstruktiven Koronarsklerose herbeiführen und somit die diagnostische Aussagekraft reduzieren [3, 8]. Hypertoniker mit einem Schenkelblock, Vorhofflimmern, Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie oder ischämischen Veränderungen im Ruhe-EKG sowie solche mit orthopädischen Problemen, die eine maximale Anstrengung auf dem Fahrrad oder Laufband verhindern könnten, sollten von einem Belastungstest ausgeschlossen werden [20]. Ein Belastungstest hat trotz der relativ niedrigen Sensitivität jedoch einen exzellenten negativen prädiktiven Wert [Anmerkung: bei Ausbelastung] und ist ideal für das initiale Screening von Hypertonikern mit durchschnittlichem und hohem Risiko.

Myokardiales Perfusionsimaging (MPI)

Myokardiales Perfusionsimaging unter Stress kann bei Hochrisiko-Hypertonikern, vor allem wenn diese Diabetiker sind, in Betracht gezogen werden [7]. Bei 3664 asymptomatischen Hochrisikopatienten, die zum myokardialen Perfusionsimaging unter Stress zugewiesen wurden, hatten diejenigen mit > 7,5 % myokardialer Ischämie eine jährliche Ereignisrate von 3,2 % [21]. Die Genauigkeit der Perfusion ist hoch (Sensitivität 85–90 % und Spezifität 70 %) und vergleichbar mit einer Stress-Echokardiographie bei hypertensiven Patienten; es gibt auch Berichte über eine höhere Sensitivität des myokardialen Perfusionsimaging verglichen mit der Stress-Echokardiographie [8, 22, 23]. Zeitaufwand, Kosten und Strahlenexposition [7] einer nuklearmedizinischen Untersuchung mindern jedoch deren Effizienz und klinische Einsetzbarkeit bei der asymptomatischen Hypertonie.

Stress-Echokardiographie

Die Stress-Echokardiographie ist nicht indiziert bei asymptomatischen Personen mit niedrigem Risiko oder bei solchen mit mittelhohem, es sei denn, der Belastungs-EKG-Test ist bei letzteren positiv, mehrdeutig, nichtdiagnostisch oder inkonklusiv [3, 7]. Die Stress-Echokardiographie kann durchgeführt werden mit dynamischen Belastungsformen inklusive Laufband und Fahrrad sowie durch pharmakologische Belastung – meist durch Einsatz von Dobutamin und Dipyridamol [24]. Die diagnostische Aussagekraft des Tests hängt stark von der Expertise des Arztes ab sowie der Qualität und Interpretation der Bilder [24].

Ein schlechtes akustisches Fenster macht die Stress-Echokardiographie unanwendbar. Auch gibt es spezifische Kontraindikationen für die Dipyridamol- (oder Adenosin-) Echokardiographie wie das Vorliegen von AV-Überleitungsstörungen und bronchospastische Erkrankungen. Dobutamin bewirkt bei der Mehrzahl der Patienten eine Steigerung des systolischen Blutdrucks und sollte daher bei Hypertonikern nur mit Vorsicht eingesetzt werden [24].

Die kumulative Evidenz deutet darauf hin, dass bei der Hypertonie die Stress-Echokardiographie einen exzellenten prädiktiven Wert [22, 23, 25] hat und dass unter den pharmakologischen Stressoren Dobutamin eine bessere diagnostische Treffsicherheit ergibt als Dipyridamol [3, 8, 22, 23]. Weiters hat die Stress-Echokardiographie bei Patienten mit belastungsinduzierter ST-Segmentsenkung eine höhere Spezifität als die myokardiale Perfusionsszintigraphie [3, 23], während Dipyridamol bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie und Rechtsschenkelblock eine höhere diagnostische Genauigkeit zeigt [22, 23]. Die eingeschränkte Sensitivität der Dipyridamol-Stress-Echokardiographie bei Ein-Gefäß-Erkrankungen kann mit einem Atropinprotokoll verbessert werden [8].

Bei Patienten mit einem negativen Stress-Echokardiographietest kann von normalen Koronararterien oder anatomisch unbedeutenden und prognostisch gutartigen Formen der CAD ausgegangen werden, eine Koronarangiographie ist daher verzichtbar.

Computertomographie zur Bestimmung des koronaren Kalziums

Die Beurteilung des koronaren Kalziums sollte bei asymptomatischen Hypertonikern mit mittlerem und hohem Risiko bei Männern > 40 Jahre und Frauen > 50 Jahre in Betracht gezogen werden [7]. Patienten mit durchschnittlichem Risiko und einem erhöhten koronaren Kalzium-Wert > 300 haben eine jährliche Rate von kardialen Tod oder Myokardinfarkt von 2,8 % [7]. Jedoch kann dieses Vorgehen für asymptomatische Hypertoniker mit geringem Risiko aufgrund der Strahlenbelastung und der Kosten nicht empfohlen werden.

■ Vorschlag für einen Algorithmus zur Identifikation von CAD bei asymptomatischen Hypertonikern: 3-Stufen-Vorgehen (Abb. 1)

Schritt 1: Risikoklassifikation

Um einen asymptomatischen Hypertoniker hinsichtlich des Vorliegens einer signifikanten CAD besser beurteilen zu kön-

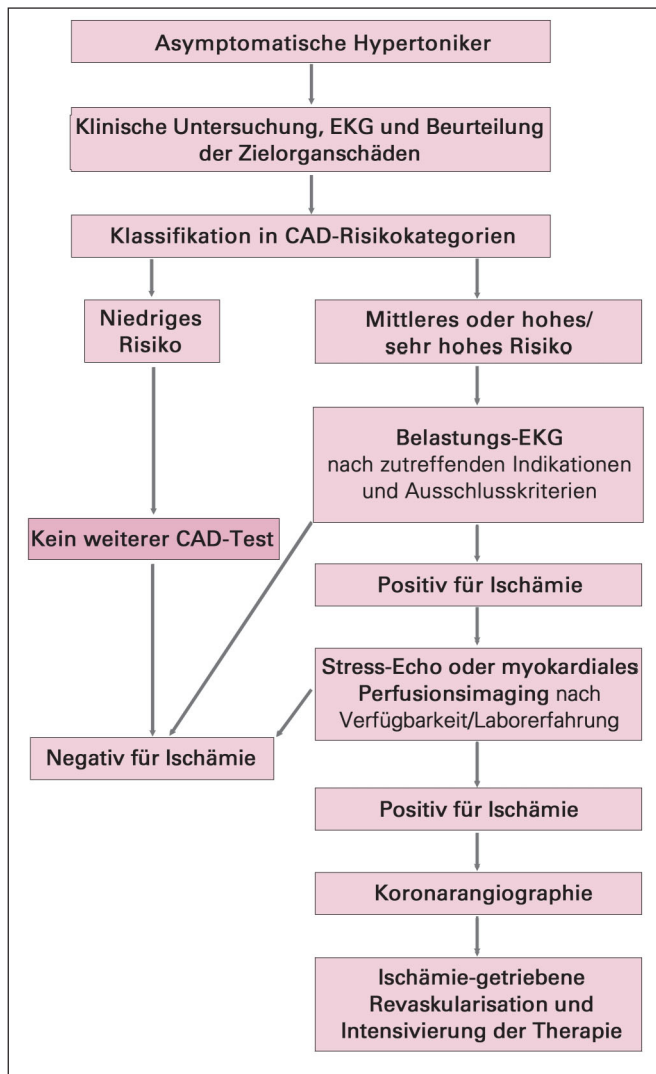


Abbildung 1: Vereinfachter diagnostischer Algorithmus zur Identifikation von CAD in asymptomatischen Hypertonikern.

nen, ist eine sorgfältige Erhebung der Krankheitsgeschichte und klinische Untersuchung erforderlich. Weiters wird ein EKG durchgeführt sowie eine Ruhe-Echokardiographie parallel zur Suche nach Endorganschäden gemäß den aktuellen Guidelines [4, 5]. Basierend auf dem beschriebenen Vorgehen wird der Patient dann in eine der Risikogruppen (niedrig, mittel, hoch, sehr hoch) eingeteilt.

Schritt 2: CAD-Funktionstest

Bei Personen mit niedrigem Risiko ist keine weitere Testung notwendig. Bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko wird ein Belastungs-EKG durchgeführt, sofern es nach den beschriebenen Kriterien sinnvoll ist [20]. Bei den anderen Patienten werden Stress-Echokardiographie oder myokardiales Perfusionsimaging als initialer Schritt vorgezogen. Bei fehlendem Nachweis einer Ischämie im Belastungstest wird dem Patienten geraten, die aktuelle Behandlung fortzusetzen. Ein asymptomatischer Hypertoniker mit einem positiven Stress-test sollte jedoch zur Koronarangiographie zugewiesen werden.

Schritt 3: Koronarangiographie

Bei dem kleinen Teil der Patienten, bei denen bei der Koronarangiographie eine klinisch bedeutsame epikardiale CAD

gefunden wird, sollte die Ischämie-getriebene Revaskularisation zur Prognoseverbesserung durchgeführt werden.

■ Zusammenfassung

Der Zweck des Screenings auf mögliche CAD bei asymptomatischen Hypertonikern ist die Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität durch frühe Entdeckung. Weiters hilft die Abschätzung des Risikos einer asymptomatischen CAD bei Hypertonie den Klinikern, zu evidenzbasierten Entscheidungen über die Intensität von Lebensstil- und pharmakologischen Interventionen zu finden, um kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren und das kardiale Management zu optimieren. Andererseits sollten zur Schonung von Ressourcen bei asymptomatischen Hypertonikern mit niedrigem Risiko einer CAD keine unnötigen Untersuchungen erfolgen. Unabhängig davon sollte eine Reduktion der Risikofaktoren bei allen Hypertonikern angestrebt werden, während der Nachweis einer funktionellen Beeinträchtigung durch Stresstests helfen kann, die Compliance der Patienten zu verbessern.

Schlussendlich kann in den seltenen Fällen einer obstruktiven epikardialen CAD bei asymptomatischen Hypertonikern die Ischämie-getriebene Revaskularisation das kardiale Langzeit-Outcome verbessern.

Literatur:

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- Tardif JC. Coronary artery disease in 2010. *Eur Heart J* 2010; 31: 2–10.
- Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1177–83.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.
- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Ferket BS, Genders TS, Colkesen EB, et al. Systematic review of guidelines on imaging of asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1591–600.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: e50–e103.
- Agabiti Rosei E, de Simone G, Mureddu G, et al. Arterial hypertension and cardiac damage. Diagnostic and therapeutic guidelines. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2008; 15: 141–70.
- Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, et al. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1654–60.
- Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, et al. Early impairment of coronary flow reserve in

young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 147–53.

- Tsiachris D, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Relation of impaired coronary microcirculation to increased urine albumin excretion in patients with systemic hypertension and no epicardial coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1026–30.
- Cohn P, Fox K, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108: 1263–77.
- Fleg J, Kennedy H. Long term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater or equal to 60 years of age. *Am J Cardiol* 1992; 70: 748–51.
- Hedblad B, Juul-Möller S, Svensson K, et al. Increased mortality in men with ST segment depression during 24 h ambulatory long-term ECG recording. Results from prospective population study 'Men born in 1914', from Malmö, Sweden. *Eur Heart J* 1989; 10: 149–58.
- Ashley EA, Raxwall V, Froelicher V. An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 44: 55–67.
- Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, et al. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year follow-up study. *J Hypertens* 2009; 27: 744–52.
- Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, et al. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007; 25: 1473–9.
- Tsioufis C, Dimitriadis K, Andrikou E, et al. ADMA, C-reactive protein, and albuminuria in untreated essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1050–9.

19. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. *Ann Intern Med* 1998; 128: 965–74.

20. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1531–40.

21. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 193–200.

22. Picano E. Microvasculopathy coronarica: syndrome X, cardiomiopatia ipertrofica, ipertensione arteriosa. In: Picano

E (ed). *Stress echocardiography. Ecocardiografia da stress*. Springer, Milan, 2004: 355.

23. Kymes SM, Bruns DE, Shaw LJ, et al. Anatomy of a meta-analysis: a critical review of "exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance". *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 599–615.

24. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 415–37.

25. Bigi R, Bax JJ, van Domburg RT. Simultaneous echocardiography and myocardial perfusion single photon emission computed tomography associated with dobutamine stress to predict long-term cardiac mortality in normotensive and hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 1409–15.

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
Originalarbeiten sowie einschlägigen
Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Bei-
trages 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.

Concor®
Bisoprolol

Concor® COR
Bisoprolol

Concor® plus
Bisoprolol-HCTZ

Hypertonie
KKK (Angina pectoris)
Chronische Herzinsuffizienz

Die Perspektive fürs Herz

Fachkurzinformation siehe Seite 134

* Quellen: Willenheimer R, Erdmann E. *Eur Heart J Suppl*. 2009;11:A1-2. Cruickshank JM. *Int J Cardiol*. 2007;120:10-27.

CO-11/10-CWC-23-D

Concor® - Kardioprotektion
durch effektive Blutdruck- und
Herzfrequenzsenkung*

Hypertension News-Screen

J. Slany

■ Angiotensin Receptor Blockers: Are They Related to Lung Cancer?

Rao GA, et al. *J Hypertens* 2013; 31: 1669–75.

Abstract

Introduction: Angiotensin receptor blockers (ARBs) are commonly used antihypertensive medication with several other additional proven benefits. Recent controversy on association of lung cancer and other solid malignancy with the use of ARBs is concerning, although the follow-up studies have shown no such association.

Methods: We used data from the Department of Veterans Affairs electronic medical record system and registries to conduct a retrospective cohort study that compared first-time ARB users with nonusers in 1:15 ratio, after balancing for many baseline differences using inverse probability of treatment weights. We conducted time-to-event survival analyses on the weighted cohort.

Results: Of the 1,229,902 patients in the analytic cohort, 346 (0.44 %) of the 78,075 treated individuals had a newly incident lung cancer and 6577 (0.57 %) of 1,151,826 non-treated individuals were diagnosed with lung cancer. On double robust regression, the weighted hazard ratio was 0.74 (0.67–0.83, $P < 0.0001$), suggesting a lung cancer reduction effect with ARB use. There was no difference in rates by ARB subtype.

Conclusion: In this large nationwide cohort of United States Veterans, we found no evidence to support any concern of increased risk of lung cancer among new users of ARBs compared with nonusers. Our findings were consistent with a protective effect of ARBs.

Angiotensin-Rezeptorblocker: Verursachen sie Lungenkrebs?

In einer Phase, in der auch die FDA immer wieder aufgefordert wird, eine möglicherweise von den Herstellerfirmen ver-

heimlichte erhöhte Kanzerogenität von Sartanen neu zu überprüfen, kommt diese Riesenstudie der Veterans Administration gerade rechtzeitig. Anhand von Erstverordnungen von AT2-Rezeptorblockern wurden 78.000 Patienten mit 1,2 Millionen Patienten ohne eine entsprechende Verschreibung bezüglich Inzidenz von Lungenkarzinom über einen mittleren Zeitraum von 4,5 Jahren retrospektiv verglichen. Mittels eines als besonders robust eingeschätzten Regressionsverfahrens ergab sich für AT2-Rezeptorblocker-Patienten ein um 26 % geringeres Risiko für die Neuentdeckung eines Bronchialkarzinoms gegenüber den bezüglich Basisdaten vergleichbaren Patienten ohne derartige Medikation. Der Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven wurde nach 3 Jahren deutlich. Retrospektive Analysen sind infolge nicht ausschließbarer Störfaktoren nicht wirklich beweisend. Die Autoren argumentieren nachvollziehbar, dass allfällige Nichtadhärenz der Tabletteneinnahme bzw. unerkannte Verwendung von AT2-Rezeptorblockern in der Vergleichsgruppe den Unterschied zwischen den Gruppen tendenzmäßig verringern würde. Ähnliche rezente Kohortenstudien zeigten in Dänemark ein nichtsignifikant geringeres Risiko für Bronchialkarzinome [Circulation 2011] und in Taiwan [Am J Cardiol 2011] ein signifikant niedrigeres Risiko (HR: 0,66) bei Patienten unter AT2-Blockern. Theoretische Unterstützung finden diese Beobachtungen durch tierexperimentelle Studien, in denen Sartane antikanzerogene Effekte zeigten.

Es besteht somit weiterhin kein Anlass, ein erhöhtes Risiko für Lungenkarzinome durch die Einnahme von AT2-Blockern zu befürchten, wie auch die eben publizierten Leitlinien der ESH/ESC festhalten.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med Jörg Slany
A-1090 Wien

Mariannengasse 21

E-Mail: joerg@slany.org

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 94

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

Hypertension News-Screen

C. Koppelstätter

■ The Role of Angiotensin Receptor Blockers in the Prevention of Cardiovascular and Renal Disease: Time for Reassessment?

Fuchs FD. *Evid Based Med* 2013; 18: 44–7.

Abstract

Angiotensin receptor blockers (ARB) have been recommended as a first option for the management of hypertension by guidelines, particularly in patients at high cardiovascular risk. The preference for ARB in these conditions is based on their neutral metabolic effects, and on direct cardiac and renal protective effects independent of the blood pressure-lowering effect (pleiotropic effects). Nonetheless, six large clinical trials designed to demonstrate such effects in patients at high cardiovascular risk, comparing ARB with placebo, failed to demonstrate any cardiovascular protection by ARB. In two trials there was higher cardiovascular mortality in patients treated with ARB. Their putative beneficial effect in the prevention of atrial fibrillation was not confirmed in four major clinical trials specifically designed to investigate this effect. Moreover, in various recent trials, treatment with ARB led to worse renal outcomes, such as an increased incidence of microalbuminuria, renal impairment and decreased glomerular filtration rate. The role of ARB for the prevention of cardiovascular and renal disease should be re-examined.

In der Arbeit von Fuchs wird die Rolle der Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) hinsichtlich ihrer Wirkung im Rahmen kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen kritisch hinterfragt. Im Speziellen wurden 9 randomisierte Studien herangezogen und die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse von ARBs gegenüber Placebo bzw. anderen Antihypertensiva verglichen. Fuchs zieht aus diesen Arbeiten den Schluss, dass ARBs nicht nur keinen Nutzen für das kardiovaskuläre Überleben zeigen, sondern zusätzlich ein erhöhtes Risiko für renale Komplikationen mit sich bringen. Als Unterstützung der These wird unter anderem eine Metaanalyse von van Vark et al. aus dem Jahr 2012 herangezogen, welche an Studien mit einer Gesamtpopulationszahl von 160.000 Patienten vor allem die ACE-Inhibitoren, jedoch nicht ARBs als Ursache für die vorteilhafte Wirkung der RAAS-Blockade hinsichtlich einer signifikanten Mortalitätsreduktion sieht.

Die LIFE-Studie, welche einen eindeutigen Vorteil von Losartan im Vergleich zu Atenolol zeigen konnte, wird von Fuchs sicherlich zum Teil zurecht sowohl aufgrund der unvorteilhaften Wahl des nicht mehr zeitgemäßen Betablockers als auch des höheren Diuretikagebrauchs in der Losartan-Gruppe kritisiert. Die VALUE-Studie wurde retrospektiv soweit analysiert, dass eine Reduktion von Diabetes mellitus Typ 2 im Langzeit-Follow-up gezeigt werden konnte. Der initial darge-

stellte Vorteil von Amlodipin gegenüber Valsartan hinsichtlich einer Reduktion der myokardialen Ereignisse ging jedoch im Rahmen der Subgruppenanalysen schlussendlich unter. Diese Kritikpunkte sind zu respektieren, wurden jedoch schon früher ausreichend diskutiert und stellen damit keinen Informationsgewinn dar. SCOPE war initial als placebokontrollierte Studie geplant, schlussendlich wurde jedoch aus ethischen Gründen mit einer Standard-Blutdrucktherapie verglichen, sodass wohl die suffiziente Blutdruckkontrolle in beiden Gruppen den Ausschlag gegeben haben dürfte und nicht als placebokontrolliert zitiert werden sollte. Die TRANSCEND-Population war insofern selektioniert, als nur Patienten mit ACE-Hemmer-Unverträglichkeit eingeschlossen wurden und sie damit für diese Analyse nicht herangezogen werden sollte. Zusätzlich wurde in der TRANSCEND-Studie ein Trend zugunsten des ARB gegen Ende des Studienzeitraums gesehen, welcher möglicherweise auf einen Langzeiteffekt schließen lässt. Hinsichtlich der ROADMAP-Studie ist eine eindeutige Interpretation schwierig, da die Anzahl an tödlichen Endpunkten auffallend gering war und sie damit nur fraglich repräsentativ ist. Als Kritikpunkt sollte auch angemerkt werden, dass eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate im Rahmen der RAAS-Blockade in diesem Ausmaß zu erwarten war und nicht als nephropathologisch anzusehen ist. Die ONTARGET-Studie sollte im Rahmen eines solchen Vergleichs prinzipiell nicht hinzugezogen werden, da die „On-top“-Gabe eines ARB auf einen ACE-Hemmer mittlerweile als obsolet gilt und eine Interpretation sowohl in die ARB- als auch ACE-Hemmer-Richtung nicht zulässig ist.

Zusammenfassend ist die vorgestellte Arbeit als Diskussionsanregung zu verstehen. Aufgrund des hohen Erfolgsdrucks der meisten finanzierten Studien mit ARBs sind Interpretationen oft undurchsichtig und das Studiendesign retrospektiv nicht ideal gewählt. Der häufig dargestellte Vorteil der ACE-Hemmer mag wohl unter anderem darin liegen, dass die meisten Studien zu früheren Zeitpunkten unter anderen bzw. ausagekräftigeren Grundvoraussetzungen stattgefunden haben.

In den soeben erschienenen neuen Guidelines der europäischen Hypertoniegesellschaft werden ACE-Hemmer und ARBs gleichgestellt und die Arbeit von Fuchs könnte auch so interpretiert werden, dass zu Beginn einer RAAS-Blockade primär ein ACE-Hemmer zu überlegen ist und mögliche weitere geplante ARB-Studien überlegter zu designen sind, damit die Endpunktdaten der ARBs besser interpretiert werden könnten.

Korrespondenzadresse:

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

Kongressbericht: 23. Jahrestagung der European Society of Hypertension

J. Slany

Die diesjährige 23. Jahrestagung der ESH fand vom 14.–17. Juli in Mailand statt. Von den zahlreichen interessanten Präsentationen seien einige wenige herausgegriffen.

■ ESH/ESC Guidelines

Das zentrale Ereignis am Kongress war die Vorstellung der neuen Guidelines. Sie sind nun völlig auf Evidenz abgestellt mit dem Ergebnis, dass mit kleinen Ausnahmen (Jugendliche, sehr Alte und vage formuliert für Nierenkranke mit Proteinurie) ein Zielblutdruck < 140/90 mmHg vorgeschlagen wird. Alle Empfehlungen werden tabellarisch zusammen mit dem Grad der Evidenz dargestellt, wie das bei kardiologischen Leitlinien schon seit Langem Usus ist. Da die wichtigsten Neuerungen auch in die aktuellen Leitlinien der ÖGH, publiziert in dieser Ausgabe des *Journals für Hypertonie*, eingeflossen sind, erübrigt sich eine weitere Besprechung.

■ Epidemiologie

In Frankreich und Italien werden landesweite Aktivitäten zwischen Hochdruckgesellschaften, Medien und gesundheitspolitischen Stellen gebündelt, mit dem hochgesteckten Ziel, bis 2015 70 % der Hypertoniker in den Zielbereich zu therapieren. Kernpunkte des Vorhabens sind Verbesserung der Adhärenz durch partnerschaftliche Einbeziehung der Patienten in ihre Behandlung, einfache Therapieschemata, vermehrter Einsatz von Fixkombinationen und Propagierung durch wiederholte Medienkampagnen. Mancina fand in einer großen Längsschnittuntersuchung, dass die Rate von Therapieabbrüchen nicht nur zwischen den Klassen, sondern auch innerhalb der gleichen Klasse große Unterschiede aufweist. Eine französische Studie konnte zeigen, dass durch Telemonitoring mit Selbstmessung und umgehender Therapiemodifikation (falls erforderlich) durch das Betreuungsteam therapieresistente Patienten, darunter $\frac{1}{3}$ nach erfolgloser renaler Sympathikusablation (RSD), besser eingestellt werden.

■ Therapieresistente Hypertonie (TRH)

Zahlreiche Vorträge und Poster haben sich mit Fragen der TRH und der RSD beschäftigt. Ausschluss von Pseudoresistenz, Non-Compliance als häufige Ursache, sekundäre Hypertonien (etwa 10 %) und organisatorische sowie medikamentöse Maßnahmen zur Verbesserung der Blutdruckeinstellung wurden thematisiert. Ein Team um Ruilope aus Madrid stellte bei 108 von 197 als therapieresistent vorgestellten Patienten Pseudoresistenz fest, bei 60 TRH-Patienten ließ sich der Blutdruck durch Zusatz von Spironolaktone normalisieren, 29 blieben Kandidaten für eine RSD. Die Ergebnisse der RSD sind keineswegs immer so berauschend wie in den ersten Studien publiziert. Die Frage, woran gelegentliches Therapieversagen liegt, ob an der Technik oder an Patientencharakteristika, ist weiterhin offen; sicher sind eine geringe Komplikationsrate und eine lange anhaltende Wirksamkeit. Zahlreiche neue Hersteller drängen auf den Markt. Neue Indikationen wie etwa

Herzinsuffizienz mit oder ohne Betablockerunverträglichkeit wurden diskutiert.

■ Sehr alte Patienten

Bei ihnen können sich Nebenwirkungen einer antihypertensiven Behandlung atypisch als Verwirrheitszustände, Dehydratation, Inkontinenz oder Sturzneigung manifestieren. Vor möglichen Lebensstiländerungen ist zu bedenken, dass Salzrestriktion den Appetit reduzieren kann. Von Diäten und Gewichtsreduktion wurde abgeraten, sinnvoll ist vor allem körperliche Aktivität und gegebenenfalls eine Einschränkung des Alkoholkonsums.

■ Diagnostik, Hirn

Eine automatische nächtliche Blutdruckmessung in beschränkter Anzahl ist nun auch mit Selbstmessgeräten in der Schlafphase möglich. Thomas Weber aus Wels fand bei Überprüfung der nichtinvasiv ermittelten aortalen Pulswellengeschwindigkeit (Mobilograph) an > 900 Patienten eine hervorragende Übereinstimmung mit invasiven Messungen, womit nunmehr eine sehr einfache und zuverlässige Methode zur Bestimmung der Gefäßsteifigkeit zur Verfügung steht. Eine polnische Arbeitsgruppe berichtete, dass die Höhe der Pulswellengeschwindigkeit mit dem Ausmaß einer Hirnatrophie korreliert. Wohlfahrt und Cifkova fanden eine Korrelation zur Anzahl von lakunären Insulten. Intrakranielle Stenosen sind bei Asiaten häufig, sie sind assoziiert mit ausgeprägter Leukoaraiose und stärker eingeschränkter Kognition. Eine Studie aus Thessaloniki bestätigte einmal mehr, dass der Blutdruck beim akuten Schlaganfall ohne prognostische Bedeutung ist.

Zukunftsweisende Studien, die in nächster Zeit fertiggestellt werden, sind eine Untersuchung über NaCl-Konsum und kardiovaskuläre Ereignisse an 100.000 Personen (Yusuf), die CORAL-Studie, die an 947 Patienten mit einer Nierenarterienstenose > 60 % die Auswirkungen einer Aufdehnung mit Stentplatzierung überprüft (bisherige Studien haben Patienten mit so hochgradigen Stenosen mehrheitlich ausgeschlossen) und das SIMPLICITY HTM 3 Trial, in dem Ergebnisse einer renalen Sympathikusdenervation mit solchen einer Scheinintervention verglichen werden.

■ Zuletzt noch einige griffige Sager

„We are obsessed with evidence.“

„Low-dose thiazides: triumph of myth over evidence.“

„Diagnosis of hypertension based exclusively on office measurements is not acceptable.“

Korrespondenzadresse:

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

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

Der Hypertonie-Basiskurs fand heuer zum 5. Mal vom 10.–11. Mai 2013 in den bewährten Räumen des Hotels Oberndorfer am Attersee unter kundiger Leitung von Frau Prof. Dr. Heidemarie Pilz mit knapp 40 Teilnehmern statt. Die Teilnehmer waren von der konzentrierten Wissensvermittlung in entspannter Atmosphäre außerordentlich angetan, das Feedback hätte nicht besser sein können. Auch im nächsten Jahr soll dieser Kurs wieder angeboten werden, der Voraussetzung für den Erwerb des Hochdruckdiploms der ÖGH ist.



Doz. Weber trägt am Basiskurs 2013 vor.

Auch der Fortgeschrittenenkurs, der den Basiskurs ergänzt, wird 2014 wieder abgehalten und wird vom 21.–22. März 2014 in Saalfelden stattfinden.



Der Vorstand der ÖGH hat beschlossen, 2013 folgende Projekte zu unterstützen:

- Doz. Dr. R. R. Wenzel: Prävention und Kunst (€ 3000,–)
- Prof. Dr. D. Magometschnigg: Hypertonieevent (€ 2000,–)

Das Werner-Klein-Stipendium der ÖGH wird an Frau Dr. Hohenstein für ihr Projekt „Renale Denervation und RAS-Fingerprint“ vergeben. Die renale Denervation ist mittlerweile eine erfolgreiche Behandlungsform bei therapieresistenter Hypertonie. Das neu entwickelte und seit Kurzem verfügbare „RAS-Fingerprinting“ stellt eine empfindliche Methode zur genauen und reproduzierbaren Quantifizierung des RAS dar. Diese Massenspektrometriemethode bietet die Möglichkeit, tiefere Einblicke in Peptidbenenprozesse des RAS zu erhalten. Diese Technik stellt eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu ELISA-basierten Messungen dar. Mit dem „RAS-Fingerprint“ ist eine genaue graphische und quantitative Darstellung der signifikanten RAS-Komponenten möglich.

Nach neuesten Erkenntnissen reduziert die renale Denervation die linksventrikuläre Hypertrophie und verbessert die kardiale Funktion. In dieser Studie soll die Entwicklung der diastolischen Dysfunktion nach renaler Denervation in Zusammenhang mit den Änderungen des RAS untersucht werden.

Es sollen insgesamt 20 Personen in diese Pilotstudie eingeschlossen werden. Das RAS-Fingerprinting (Blutabnahmen) erfolgt vor und nach der renalen Denervation im Rahmen von Routinevisiten, ebenso die Echokardiographien. Nach 12 Monaten ist die Studie patientenindividuell, nach etwa 24 Monaten die Pilotstudie insgesamt beendet.



■ Veranstaltungen der ÖGH bzw. unter deren Patronanz

Masterclass ESH/ÖGH „Therapieresistente Hypertonie“

7. September 2013, 8:00–16:30 Uhr

Veranstaltungsort: Pentahotel Wien, 1030 Wien

www.eshmcwien.com

Jahrestagung der ÖGH

19.–21. September 2013

Tagungsort: voestalpine Stahlwelt, Veranstaltungszentrum, voestalpine-Straße 4, 4020 Linz

www.oeghn-2013.at

REN-Nephrologie 2013

19. Oktober 2013, 8:00–17:30 Uhr

Veranstaltungsort: Hotel Schloss Wilheminenberg, 1160 Wien

www.r-e-n.at

31. Hochdruckakademie

23. Oktober 2013

Veranstaltungsort: Zell am See

Kontakt: Doz. Dr. René Wenzel

32. Hochdruckakademie

24. Oktober 2013

Veranstaltungsort: Wels

Kontakt: Doz. Dr. Thomas Weber

In memoriam Univ.-Prof. DDr. Walter Hörl

© Klin. Abt. für Nephrologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien



Univ.-Prof. DDr. Walter Hörl

Mit großer Trauer und tief betroffen möchte ich Sie darüber informieren, dass Univ.-Prof. DDr. Walter H. Hörl Ende Juni völlig unerwartet aus seinem so aktiven und erfüllten Leben gerissen wurde.

Prof. Hörl war Leiter der Klinischen Abteilung für Nephrologie an der Medizinischen Universität Wien und seit über 20 Jahren Inhaber des ersten Lehrstuhls für Nephrologie in Österreich. Als Arzt, Wissenschaftler und Lehrer war er national und international geschätzt und anerkannt und wesentlich am Aufbau der Nephrologie in Österreich in den vergangenen beiden Jahrzehnten beteiligt.

Eines seiner medizinischen Spezialgebiete, welches er immer eindringlich und mit Liebe verfolgte und seinen Mitarbeitern sowie Patienten mit Überzeugung und Akribie näherbrachte, war die Behandlung der arteriellen Hypertonie. Neben seinen vielen klinischen und anderen Tätigkeiten war Prof. Hörl seit vielen Jahren als Vorstandsmitglied auch in unserer Gesellschaft aktiv um die Belange des Bluthochdrucks in Österreich bemüht. Prof. Hörl stand der Gesellschaft zwischen 2000 und 2002 als Präsident vor.

Prof. Hörl wird uns als Arzt und Mensch, als Lehrer und Freund sowie als engagierter Hypertensiologe immer in unverrückbarer Erinnerung bleiben. Wir werden sein Andenken immer in besonderen Ehren halten.

In dieser schwierigen und traurigen Zeit gilt unser Mitgefühl in erster Linie seiner Familie, vor allem seiner Frau und seinen drei Söhnen.

Bruno Watschinger

*Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie
(für den Vorstand der ÖGH)*

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 109

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

Zanipril 10 mg/10 mg Filmtabletten, Zanipril 20 mg/10 mg Filmtabletten

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

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

Stand: 10/2011

Aktuelles: „Check around the Clock“: Neue Ansätze in der Blutdruckbeurteilung

T. Weber

Es ist längst kein Geheimnis, dass die Beurteilung des Blutdrucks mehr als die Praxismessung umfassen muss. In einem rezenten Positionspapier wurde in diesem Journal die – hohe – Wertigkeit des 24-Stunden-Blutdruckmonitorings betont, auch die im Juni in Mailand vorgestellten neuen Empfehlungen der Europäischen Hochdruckgesellschaft gehen in dieselbe Richtung. Ein anderer Aspekt ist die Analyse der Gefäßsteifigkeit, die in den genannten Guidelines wiederum als Marker eines hypertensiven Endorganschadens an den großen Arterien hervorgehoben wird (und somit Aufschluss über das primär involvierte Organsystem bei Bluthochdruck gibt).

Während bislang die Messung der Gefäßsteifigkeit aufgrund des apparativen Aufwands nur in wenigen Zentren in Österreich durchgeführt wurde, ist dies durch eine technische Weiterentwicklung nun in jeder Ordination und sogar während eines 24-Stunden-Blutdruckmonitorings möglich: Mit einem qualitativ hochwertigen, oszillometrisch messenden Blutdruckautomaten (mobilograph, i.e.m., Stolberg, Deutschland) können die Parameter Pulswellengeschwindigkeit, Pulswellenreflexionen und zentraler Blutdruck automatisch während einer normalen Blutdruckmessung aus der Analyse der Blutdruckkurven abgeschätzt bzw. gemessen werden. Die zugrunde liegenden Algorithmen wurden am Austrian Institute of Tech-

nology (AIT) und an der Technischen Universität Wien entwickelt und unter österreichischer Beteiligung validiert.

Unter Patronanz der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie wurde das Projekt „Check around the clock“ ins Leben gerufen. Dabei werden die neuen Geräte im klinischen Alltag bei niedergelassenen Kollegen eingesetzt, um die Zusammenhänge zwischen dem konventionellen 24-Stunden-Blutdruckmonitoring und den Parametern der Gefäßsteifigkeit zu untersuchen. Die teilnehmenden Kollegen werden im Rahmen des Projekts in der Beurteilung der gewonnenen Messwerte geschult, die Teilnahme ist kostenlos, die Geräte werden von der Firma Takeda im Sinne eines „unrestricted grant“ zur Verfügung gestellt.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Thomas Weber

II. Interne Abteilung/Kardiologie und

Internistische Intensivmedizin

Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels

Grieskirchnerstraße 42

E-Mail: thomas.weber@klinikum-wegr.at

Interessenten sind herzlich willkommen, weitere Informationen können über die Homepage der ÖGH (www.hochdruckliga.at) angefordert werden.



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

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 $\leq 40\%$) 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 Candeblo plus 8 mg/12,5 mg- 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

Caduet®: Die einzige Fixkombination von Amlodipin und Atorvastatin – jetzt in der Grünen Box

Bei Caduet® handelt es sich um die einzige Fixkombination aus den 2 bewährten Wirkstoffen Amlodipin und Atorvastatin. Mit seinem dualen Wirkmechanismus senkt Caduet® gleichzeitig Blutdruck und Cholesterin und ist zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Hypertonie und 3 weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren indiziert.

Caduet® ist seit Februar 2013 erstmals in der Grünen Box frei verschreibbar und in den Dosierungen 5 mg Amlodipin/10 mg Atorvastatin bzw. 10 mg Amlodipin/10 mg Atorvastatin verfügbar.

Zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Eine frühzeitige Behandlung von Risikofaktoren, wie Hypertonie und Dyslipidämie, kann kardiovaskuläre Ereignisse verhindern [1]. Durch die Behandlung mit Caduet® konnte in der ASCOT-Studie das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zur Monotherapie mit Amlodipin halbiert werden [2].

Bessere Therapietreue durch Fixkombination

Dank der Kombination von Amlodipin und Atorvastatin in einer einzigen Tab-

lette kann Caduet® im Vergleich zu separat gegebenen Tabletten zu einer signifikant besseren Therapietreue der Patienten führen [3].

Fazit

Mit einer gut dokumentierten therapeutischen Wirksamkeit sowie langjähriger klinischer Erfahrung ist Caduet® eine ökonomische und effiziente Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, die gleichzeitig Blutdruck und Cholesterin senkt.

Literatur:

1. Cowie MR. Simultaneous treatment of hypertension and dyslipidaemia may help to reduce overall cardiovascular risk: focus on amlodipine/atorvastatin single-pill therapy. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 839–46.

2. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982–8.

3. Zamorano J, Edwards J. Combining antihypertensive and antihyperlipidemic agents – optimizing cardiovascular risk factor management. *Integr Blood Press Control* 2011; 4: 55–71.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:



Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1



Fachkurzinformation zu dieser Seite und zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Caduet 5 mg/10 mg Filmtabletten/Caduet 10 mg/10 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg (10 mg) Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Calciumcarbonat, Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Polysorbat 80, Hypromellose, kolloidales Siliziumdioxid (wasserfrei), Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** (Caduet 5 mg/10 mg): Weiß 85F28751: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 3000, Talkum. (Caduet 10 mg/10 mg): Blau 85F10919: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 3000, Indigotin (E 132), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Caduet ist angezeigt zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Hypertonie mit drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, normalem bis leicht erhöhtem Cholesterinspiegel, ohne klinisch nachweisbare KHK, bei denen eine Kombination von Amlodipin mit einer niedrigen Dosis von Atorvastatin als angemessen betrachtet wird, in Übereinstimmung mit den gültigen Behandlungsrichtlinien (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Caduet sollte angewendet werden, wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. **Gegenanzeigen:** Caduet darf nicht angewendet werden bei Patienten mit – bestehender Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridine, gegen die Wirkstoffe Amlodipin und Atorvastatin oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, – aktiven Lebererkrankungen oder unklaren, anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normwertes, – bestehender Schwangerschaft und in der Stillzeit oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation), – gleichzeitiger Therapie mit Itraconazol, Ketoconazol, Telithromycin (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), – schwerwiegender Hypotonie, – Schock (einschließlich kardiogenem Schock), – Verschluss der Ausflussbahn der linken Herzkammer (z. B. hochgradige Aortenstenose), – hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Mai 2013. **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.**

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 hat 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.

Quellen:

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 2007; 5: 11–5. 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 siehe Seite 134.

GEROT  **LANNACH**

Weitere Informationen:

Dr. med. Hugo Leodolter

G. L. Pharma GmbH

A-1160 Wien

Arnethgasse 3

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

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, Eisenoxid gelb (E172), Sojalecithin (E322), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (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). 160 mg/25 mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. Die fixe Kombination CO-Valsax 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**

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

Concor® Cor 1,25 mg Filmtabletten, Concor® Cor 2,5 mg Filmtabletten, Concor® Cor 3,75 mg Filmtabletten, Concor® Cor 5 mg Filmtabletten, Concor® Cor 7,5 mg Filmtabletten, Concor® Cor 10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 1,25/2,5/3,75/5/7,5/10 mg Bisoprolol Fumarat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit: – akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert; – kardiogenem Schock; – AV-Block II. oder III. Grades; – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom); – sinuatrialem Block; – symptomatischer Bradykardie; – symptomatischer Hypotonie; – schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung; – schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndrom; – unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4.); – metabolischer Azidose; – Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, **ATC Code:** C07AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor® Cor 1,25 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Dimeticon, Talkum, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor® Cor 2,5 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor® Cor 3,75 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor® Cor 5 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor® Cor 7,5 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor® Cor 10 mg: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** Juli 2012

Concor® plus-Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn die alleinige Therapie mit 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:** Selektive-Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, **ATC Code:** C07BB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Maisstärke, Kalziumhydrogenphosphat, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Macrogol, Dimeticon, Eisenoxidrot (E172), Eisenoxid schwarz (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbaggasse 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

Olmotec® 10 mg Filmtabletten. Olmetec® 20 mg Filmtabletten. Olmetec® 40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmetec® 10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil. Olmetec® 20 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil. Olmetec® 40 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil. Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Magnesiumstearat. Film-Überzug: Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Olmetec® Filmtabletten, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon, Gallenwegsobstruktion. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin II-Antagonisten. **ATC-Code:** C09CA08. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen.** **Stand der Information:** Oktober 2009

Olmotec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmetec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Olmetec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 110,7 mg Lactose-Monohydrat. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 98,2 mg Lactose-Monohydrat. Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, niedrig substituierte Hypromellose, Hypromellose, Magnesiumstearat. 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 Olmetec Plus® ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil allein kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Abkömmlinge (da Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamiden abstammendes Arzneimittel ist), stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), refraktäre Hypokaliämie, 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

Olmotec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmetec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmetec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), 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 Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sind bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist); eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, 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 Filmtabletten, Sevika® 40 mg/5 mg Filmtabletten, Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika® 20 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika® 40 mg/10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Stärke (Mais), verkieselte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose mit hochdisperser Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. 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 Filmtabletten), Eisen(III)-oxid, rot (E 172) (nur Sevika 40 mg/10 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Sevika ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil oder Amlodipin als Monotherapie kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon; stark eingeschränkte Leberfunktion und Gallenwegsobstruktion. Sevika ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schwerer 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

Sevikar® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silizifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg, 40 mg /10 mg /12,5 mg, 40 mg /10 mg /25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. Zusatztherapie: Sevika® HCT ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin, eingenommen in Form einer Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Substitutionstherapie: Sevika® HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, 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

Eine Herzensangelegenheit.

Amlodipin und Atorvastatin: Zwei Klassiker
zu umfassendem Schutz vereint.

Caduet®
Amlodipin / Atorvastatin
Die **2 in 1** Lösung



Caduet®. Die einzige Fixkombination zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, die gleichzeitig Blutdruck und Cholesterin senkt.

- Halbierung des koronaren Risikos* vs. Amlodipin Monotherapie¹
- Bessere Therapietreue durch Kombination in einer Tablette²



Pfizer Corporation
Austria Ges.m.b.H., Wien

* Kombiniertes Endpunkt aus letaler KHK und nicht-letalem Myokardinfarkt.

1 Sever P et al; European Heart Journal 2006; 27: 2982-2988 2 Zamorano J et al; Integrated Blood Pressure Control 2011; 4: 55-71