

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Hypertonie aus der Sicht des niedergelassenen Allgemeinmediziners

R. Glehr, K. Danzinger

Kardiovaskuläre und renale Risikoreduktion durch lipid-senkende Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

O. Traindl, B. Watschinger

RUBRIKEN

Aktueller Kurzkommentar: SIMPLICITY-3 – (K)eine Überraschung

J. Slany

Durch meine Brille: Die neuen Guidelines sind unbrauchbar

J. Slany

Arzt und Recht: Wer entscheidet, ob lebensbeendende Maßnahmen vorgenommen werden sollen, wenn keine verbindliche Patientenverfügung besteht?

M. Krumpeschmid, M. Ploier

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

Hypertension News-Screen

Leserbrief

European Society of Hypertension Clinical Practice Newsletter: Hypertension and Heart Failure/Hypertonie und Herzinsuffizienz

E. A. Rosei, M. L. Muiresan, W. Kiowski



Fallbericht: Ältere Patientin mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2

P. Fasching



**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





Zeit zu wechseln in die Olmesartan- Familie

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

OLM-1-0812-01_Aug. 2012

- 1 C. Venkata S. Ram et al., J Clin. Hypertens (Greenwich), 2011 Nov;13(11):801-812.
2 Hirohata A. et al. JACC 2010; 55(10): 976-82
3 Haller H. et al. J Hypertens 2010; 28 (e – Suppl. A): PP 16.85
4 Martinez-Martin et al. J of Hum Hyp (2011) 25: 346-355
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 43



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



Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



Inhalt

Editorial	
J. Slany	4
Hypertonie aus der Sicht des niedergelassenen Allgemeinmediziners	
R. Glehr, K. Danzinger	5
Kardiovaskuläre und renale Risikoreduktion durch lipidsenkende Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	
O. Traindl, B. Watschinger	9
RUBRIKEN	
Aktueller Kurzkomentar	
SYMPPLICITY-3 – (K)eine Überraschung	
J. Slany	18
Durch meine Brille	
Die neuen Guidelines sind unbrauchbar	
J. Slany	22
Arzt und Recht	
Wer entscheidet, ob lebensbeendende Maßnahmen vorgenommen werden sollen, wenn keine verbindliche Patientenverfügung besteht?	
M. Krumpfschmid, M. Ploier	23
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)	26
Hypertension News-Screen	
J. Slany, T. Weber	28
Leserbrief	32
European Society of Hypertension Scientific Newsletter	
Hypertension and Heart Failure / Hypertonie und Herzinsuffizienz	
E. A. Rosei, M. L. Muiesan, W. Kiowski	34
Fallbericht	
Ältere Patientin mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2	
P. Fasching	38
Impressum	25

Titelbild: © Christian Weingärtner 2013. www.schauaufdi.com



Editorial Board 2014:

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

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

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



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Ich darf Sie auch im 18. Jahr unseres Journals als Herausgeber herzlich willkommen heißen. Wir treten sozusagen vom Jugend- ins Erwachsenenalter über. Die Akzeptanz ist erfreulich hoch geworden mit bis zu 30.000 monatlichen Internetzugriffen auf die Zeitschrift und bis zu 14.000 Downloads von Artikeln pro Monat. Bitte halten Sie uns weiterhin die Treue!

Die wohl aufregendste Entwicklung auf dem Hypertoniesektor ist einer Pressemitteilung der Firma Medtronic zu entnehmen, die Anfang Jänner bekanntgab, dass der primäre Endpunkt der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie – die Senkung des Blutdrucks 6 Monate nach renaler Sympathikusdenervation – gegenüber einer Kontrollgruppe nicht erreicht wurde. Der Vorstand der ÖGH will zu dieser Causa erst nach Bekanntwerden der vollständigen Studienresultate Stellung nehmen. Meine persönliche Meinung in dieser Angelegenheit können Sie schon jetzt im Aktuellen Kurzkomentar ab Seite 20 lesen.

Die Ausgabe umfasst eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Probleme, mit denen sich niedergelassene Kollegen bei ihren Patienten mit Hypertonie konfrontiert sehen, verfasst von MR Dr. **Reinhold Glehr** und Dr. **Karl Danzinger**, zwei engagierten Allgemeinmediziner.

Otto Traindl und **Bruno Watschinger** haben eine *State-of-the-art*-Übersicht über den Nutzen einer Lipidsenkung in den verschiedenen Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz verfasst, die ich allen Lesern wärmstens ans Herz legen möchte.

Der wissenschaftliche Brief der ESH thematisiert diesmal Hypertonie und Herzinsuffizienz.

Abgerundet wird das Heft mit einer interessanten Kasuistik von **Peter Fasching**, mit einem Artikel zum Thema Arzt und Recht, dem News-Screen zu aktuellen Publikationen und, wie üblich, unseren Gesellschaftsnachrichten.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen wie immer

Ihr Jörg Slany
joerg@slany.org

Hypertonie aus der Sicht des niedergelassenen Allgemeinmediziners

R. Glehr¹, K. Danzinger²

Kurzfassung: Bei Patienten mit Hypertonie sind in der Hausarztpraxis Modalitätenvielfalt bei der Entdeckung, später Individualität des Behandlungsansatzes, Betreuungskontinuität und Aufmerksamkeit auf Folgeerkrankungen bzw. Komorbiditäten charakteristisch. Bewusstsein für Risiken und Notwendigkeit der Behandlung, Änderung des Lebensstils und Kampf gegen das Verdrängen sind ständige Themen in der Patient-Arzt-Beziehung.

Schlüsselwörter: Hypertonie, Hausarztpraxis, Betreuungskontinuität, Behandlungsansatz

The patient-doctor relationship comprises topics such as risk awareness, necessity of treatment, lifestyle changes, and blocking out. **J Hypertonie 2014; 18 (1): 5–7.**

Abstract: Hypertension in Family Medicine.

In general practice, hypertensive patients are characterized by a number of modalities at detection, later individualized treatment approaches, continuity of medical attendance as well as awareness of ensuing diseases or comorbidities.

Key words: Hypertension, general practice, family medicine, continuity of care, therapeutic approach

■ Entdecken

Hypertonie ist eines der häufigsten Behandlungsprobleme in der Hausarztpraxis. Die Entdeckung von Patienten mit Hypertonie erfolgt in sehr unterschiedlichen Situationen. Selten sind dafür typische Symptome Anlass, wie z. B. Kopfschmerz, Schwindel, Benommenheit, Ohrensausen oder Schlafstörungen. Häufiger geschieht die Erstdiagnose durch systematische Messung im Rahmen anderer Beratungsanlässe, bei Führerschein- oder Vorsorgeuntersuchungen. Vor allem bei neuen Patienten ist angesichts der Beschwerdearmut früher Stadien eine konsequente Blutdruckmessung angeraten.

Durch die Verfügbarkeit von Blutdruckmessgeräten in fast jedem Haushalt hat sich die Awareness in der Bevölkerung geändert. Gelegenheitsmessungen zuhause wollen in der Ordination bestätigt oder entkräftet werden. Ein Messergebnis, nicht eine Beschwerde, führt dann zur Konsultation.

■ Bewusstsein schaffen

Bei Diagnose und Behandlung ergeben sich unterschiedliche Perspektiven, je nachdem, ob eine hypertone Krise mit Symptomen vorliegt, ob Hypertonie als Risikofaktor ohne Beschwerden entdeckt wird oder ob chronische Symptome durch bereits vorhandene Organschäden bestehen.

Bei einer akuten Symptomatik, z. B. im Rahmen einer hypertonen Krise, erleben Patienten unmittelbar den Effekt der Behandlung. Es besteht große Bereitschaft für eine genaue Abklärung, die Einsicht in die Behandlungsnotwendigkeit ist leicht zu erzielen, die Motivation zur Lebensstiländerung ist hoch, hält aber häufig nur eine gewisse Zeit an.

Bei vorliegender Diagnose, aber fehlenden Beschwerden liegt der Schwerpunkt der Betreuung in der Information und Bedeutungserteilung. Es muss dafür ein Bewusstsein geschaffen werden, dass die Behandlungseffekte in der Zukunft liegen. Behandlungsziele, Lebensstiländerung, Medikamenteneinnahme, Kontrollbesuche und Selbst-Monitoring müssen erläutert werden.

Bei bereits vorhandenen Organschäden ist das Bewusstsein für die Zusammenhänge vordringlich näherzubringen. Der Kampf gegen das Verdrängen ist notwendig, die Sinnhaftigkeit einer Lebensstiländerung in Bezug auf Rauchen, Ernährung, Bewegung, Alkohol, Gewicht und Stress zu vermitteln. Unterstützung im täglichen Leben ist oft notwendig. Überlegungen bezüglich einer stationären Rehabilitation sollten in Erwägung gezogen werden.

■ Selbstmanagement fördern

Ist die Diagnose gestellt und die Abklärung erfolgt, plagt man sich oftmals mit den Ergebnissen der wichtigen Selbstmessung der Patienten: Zumeist ist der Blutdruck beim Arzt zu hoch, bei der Selbstmessung bestehen schöne Werte. Wenn die Patienten ihr Selbstmessgerät in die Ordination mitbringen, zeigt sich, dass es weniger „Weißkittelblutdrücke“ gibt als angenommen. Selten, aber doch ist das Gerät fehlerhaft – meist ist es aber die Messmethode des Patienten: Bei den Oberarmmessgeräten stimmt manchmal die Manschettendimension nicht, oft ist es auch die fehlerhafte Anlage der Blutdruckmanschette, vielfach einfach das nicht ausgestreckte Ellbogengelenk. Handgelenksblutdruckmessgeräte werden häufig nicht in Herzhöhe gehalten oder das Messgerät wird an der falschen Hand angelegt.

Ein besonderes Problem bei der Selbstmessung stellt „Vorhofflimmern“ dar. Zehn Prozent der Hypertoniker > 70 Jahre sind davon betroffen. Die unterschiedliche linksventrikuläre Füllung bedingt eine hohe Variabilität der Werte, bei bradykarden Phasen erfolgt oft das Ablassen des Luftdruckes in der Manschette zu schnell. Den Patienten sind wiederholte Messungen

Eingelangt am 12. November 2013; angenommen am 27. November 2013

Aus der ¹Ordination Dr. Glehr, Hartberg; ²Ordination Dr. Danzinger, Allentsteig

Korrespondenzadresse: MR Dr. med. Reinhold Glehr, A-8230 Hartberg, Michaeliengasse 12; E-Mail: glehr@aon.at

und integrale Bewertung zu empfehlen. Eine eingehende Erklärung der Variabilität ist notwendig [1, 2].

Zur 24-h-Blutdruckmessung müssen die Patienten häufig wegen Störung der Nachtruhe, des Arbeitsablaufes bzw. der öffentlichen Erkennbarkeit als Blutdruckpatient besonders motiviert werden.

■ Problemfelder in der Hausarztmedizin

Problemfelder bei der Diagnose Hypertonie sind einerseits das Nicht-daran-Denken und dadurch Nichterkennen bei jüngeren Patienten, andererseits dass medikamentös behandelte Hypertoniker oft nach wie vor hypertensiv sind und dass nicht medikamentös Behandelte in der Hoffnung auf Lebensstiländerung den Therapiebeginn zu lange hinausschieben. Besondere Aufmerksamkeit brauchen ältere Patienten mit Orthostaseneigung (systolischer Blutdruckabfall von > 20 mmHg nach dem Aufstehen), aber auch Schmerzpatienten mit Dauermedikation und Interaktionspotenzial (z. B. NSAR, Kortisoninjektionen).

Bei älteren Patienten ist die mit Wohlbefinden verbundene und mit möglichst geringem Risiko verknüpfte Blutdruckeinstellung oft schwierig zu finden. *Shared decision-making* ist hier oft schwierig, aber notwendig, um eine möglichst gute Einnahmetreue und eine Nähe zu den Empfehlungen der Leitlinien zu bewirken [3]. Mit einem Medikament alleine schafft man häufig eine zu geringe Blutdrucksenkung. Da die Adhärenz des Patienten mit zunehmender Tablettenanzahl bekanntermaßen sinkt, sind die neuen Kombinationspräparate als hilfreich zu bezeichnen.

Fallstricke gibt es oft bezüglich der Medikamenteneinnahme trotz Computerausdruck des Medikamentenplans: Morgens, mittags, abends wird gelegentlich mit einem Wochentag verwechselt und der Patient wundert sich, dass die Woche nur 3 oder 4 Tage hat (nachts ist dann der 4. Tag). Unterschiedliche Namen von Medikamenten mit gleichen Wirkstoffen können bei Nichtverfügbarkeit in der Apotheke oder Unachtsamkeit bei der Verschreibung Verwirrung stiften. Verwundert ist man auch gelegentlich, welche „therapeutischen Wunder“ eine Betreuung durch die Hauskrankenpflege (und die damit verbundene konsequente Medikamenteneinnahme) vollbringen kann; auf einmal können Antihypertensiva wieder reduziert oder abgesetzt werden.

Die Lebensstilmodifikation, die erste und wichtigste Säule bei der Hypertoniebehandlung, ist wohl am schwierigsten umzusetzen und dem Patienten zu vermitteln. Obwohl die Patienten praktisch immer nach „nichtmedikamentösen Alternativen“ fragen, ist es schwierig, sie zur Änderung ihres Lebensstils zu

motivieren. Oftmals sind arbeitsplatzbedingte Faktoren oder familiäre Belastungssituationen dafür maßgeblich (Pendler, Druck am Arbeitsplatz).

■ Betreuung im Netzwerk

Die Zusammenarbeit mit Spezialisten ergibt sich bei der Erstabklärung bezüglich bereits vorhandener Organschäden und bei therapieresistenter Hypertonie. Echokardiographie (Linksherzhypertrophie, Herzklappen), EKG (abgelaufener Infarkt), Ergometrie (Ausschluss KHK, Blutdruck unter Belastung), Sonographie der Karotiden und der Aorta (Arteriosklerose, Aortenaneurysma), Sonographie der Niere und Nebenniere (sekundäre Hypertonie) sowie eine Funduskontrolle sind die erwünschten Untersuchungen. Die Einhaltung klarer Regeln ist sinnvoll, wann eine Überweisung zum niedergelassenen Spezialisten und wann zu einer höheren Versorgungsebene angezeigt ist.

■ Zusammenfassung

Spezielle hausärztliche Dimensionen bei der Betreuung von Patienten mit Hypertonie sind Kontinuität, Breite, Individualität und Komorbidität. Die Beziehungskontinuität ermöglicht den Blick auf Hypertonie auch bei Krankheitsepisoden anderer Art. Die Breite ermöglicht neben den biomedizinischen die Beachtung psychischer und sozialer Aspekte. Mit der Diagnose verbundene Vorstellungen, Befürchtungen und Erwartungen sollten mit Rücksicht auf die Individualität beachtet werden. Die häufigen Komorbiditäten erfordern simultane Betreuung mit Achtsamkeit auf die Folgen anderer Erkrankungen (z. B. Bewegungsmangel bei Arthrosen).

Bluthochdruck ist einer der 4 großen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das kardiovaskulär-metabolische Muster mit arterieller Hypertonie, Arteriosklerose, koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hyperurikämie steigt von 65–89 Jahren bei Frauen von 19 % auf 44 % und bei Männern von 29 % auf 58 % an [4]. Es gilt, die Diagnose rechtzeitig zu stellen, mögliche Ursachen zu suchen, Folgeschäden zu verhindern und langfristig die Betroffenen zu begleiten. Die Hausarztpraxis ist in Zusammenarbeit mit Spezialisten die beste Stelle, um diese Ziele zu erreichen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Die Hypertonie ist eine häufig beobachtete und therapiebedürftige Krankheit in der Allgemeinpraxis. Viele Folgekrankheiten fußen auf der Hypertonie als Grundkrankheit. Eine besondere Herausforderung ist es, den Patienten zur Beibehaltung der Therapie zu motivieren und seinen Lebensstil zu ändern.

Literatur:

1. Mengden T, Dechend R, Lüders S, et al. Praxisleitlinien für Heimblutdruckmessung. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136: 2374–7.
2. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al.; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005; 26: 2422–34.
3. Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. JAMA 2004; 292: 1074–80.
4. Van den Bussche H, Schäfer I, Koller D, et al. Multimorbidität in der älteren Bevölkerung – Teil 1: Prävalenz in der vertragsärztlichen Versorgung. Z Allg Med 2012; 88: 365–71. http://www.online-zfa.de/media/article/2012/09/3B097523-687A-416F-87FB-0BB49BFAE1B5/3B097523687A416F87FB0BB49BFAE1B5_van_den_bussche_multimorbiditaet_teil_1_1_original.pdf [gesehen 27.11.2013].

MR Dr. med. Reinhold Glehr

1978 Niederlassung als Arzt für Allgemeinmedizin in Hartberg, Vorstandsmitglied Steirische Akademie für Allgemeinmedizin, Lehrbeauftragter Medizinische Universität Graz. 1995 Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin/Familienmedizin (ÖGAM). 2002 Mitglied Akkreditierungsrat Österreichischen Akademie der Ärzte und Referent für Lehrpraxis Ärztekammer Steiermark. 2010 Präsident der ÖGAM.



© Christian Jungwirth

Dr. med. Karl Danzinger

Geboren 1960. 1978–1984 Medizinstudium an der Universität Wien. 1984–1987 Turnusausbildung am KH Gmünd. Seit 1989 Arzt für Allgemeinmedizin und Stadtarzt in Allentsteig sowie Heimarzt am Landesjugendheim Allentsteig.



Caduet®
Amlodipin / Atorvastatin
Die 2 in 1 Lösung

Eine Herzensangelegenheit.

Amlodipin und Atorvastatin: Zwei Klassiker zu umfassendem Schutz vereint.

Fachkurzinformation siehe Seite 33

GRÜNE BOX



Caduet®. Die 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

*Kombinierter 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



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

KIDNEY
MEETS
HEART
MEETS
MUSIC



JAHRESTAGUNG NEPHROLOGIE & HYPERTENSIOLOGIE
18. – 20. SEPTEMBER 2014 – BADEN

Kardiovaskuläre und renale Risikoreduktion durch lipidsenkende Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

O. Traindl¹, B. Watschinger²

Kurzfassung: Eine renale Funktionseinschränkung ist mit einem hohen Mortalitätsrisiko und einer hohen Rate von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Während bei kardiovaskulären Risikopatienten ohne Nierenfunktionsstörung eine lipidsenkende Therapie als unbestrittener Bestandteil der medikamentösen Therapie gilt, ist bei renalen Patienten der Einsatz differenziert zu betrachten. Die Sinnhaftigkeit einer Lipidsenkung zur kardiovaskulären und renalen Protektion ist in der vorliegenden Zusammenfassung in Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung dargestellt.

Schlüsselwörter: Lipidsenker, chronische Niereninsuffizienz, Dialyse, Transplantation

Abstract: Reduction of Cardiovascular and Renal Risks by Means of Lipid-Lowering Medication in Patients with Chronic Kidney Disease. Chronic kidney disease is associated with a high risk of mortality and cardiovascular events. While cardiovascular patients without renal impairment undoubtedly benefit from lipid-lowering drugs, it is less clear whether these drugs are equally effective in patients with kidney

disease. This overview compiles evidence of the effectiveness of lipid-lowering measures for cardiovascular and renal protection in patients with chronic kidney disease with regard to the degree of renal impairment. **J Hypertonie 2014; 18 (1): 9–17.**

Key words: lipid-lowering drugs, chronic kidney disease, dialysis, transplantation

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Ereignisse zählen zu den häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt [1]. Das Risiko, an einem solchen Ereignis zu versterben, ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease* [CKD]) stärker ausgeprägt als bei Patienten mit intakter Nierenfunktion [2, 3]. Es ist daher naheliegend, in Populationen mit verminderter Nierenfunktion kardiovaskulär präventive Medikamente einzusetzen. Die kardiovaskuläre Risikoreduktion konnte für RAAS-Hemmer aus der Klasse der Sartane und ACE-Inhibitoren bei Patienten mit CKD nachgewiesen werden [4, 5]. Die Risikoreduktion durch lipidsenkende Medikation bei kardiovaskulären Risikopatienten ohne CKD ist für Statine insbesondere durch die „Cholesterol Treatment Trialists‘ Collaboration“- (CTT-) Metaanalysen [6, 7] bestätigt. Bei Patienten mit renalen Erkrankungen liegen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen vor. Bei Patienten in frühen Stadien der Niereninsuffizienz konnte eine Risikoreduktion durch Lipidsenkung gezeigt werden, bei Dialysepatienten waren diese Effekte nicht nachweisbar [8–13]. Insgesamt wurden bei renalen Patienten nur wenige, kontrollierte randomisierte Studien durchgeführt. Weitere Daten stammen aus Studien in anderen Patientenpopulationen, aus welchen Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen zu Sub- bzw. *Post-hoc*-Analysen herausgegriffen wurden. Diese Arten von Analysen sind in ihrer statistischen Aussagekraft deutlich eingeschränkt und eigentlich nur geeignet, Trends aufzuzeigen bzw. Hypothesen zu generieren. Registerdatenbanken erlauben es, Assoziatio-

nen zu beschreiben, lassen aber kausale Effekte nicht ableiten. Wir führten den vorliegenden Review der publizierten Literatur durch, um den Effekt einer Lipidsenkung bei Patienten mit renaler Funktionseinschränkung zu untersuchen und inkludierten Daten für CKD-Patienten aus randomisierten kontrollierten Studien, *Post-hoc*-Analysen und Registerdatenbanken (Tab. 1).

■ Methoden

Daten für lipidsenkende bzw. modulierende Präparate bei Patienten mit Niereninsuffizienz der Stadien II–V (CKD II–V), die in randomisierten Endpunktstudien (als primäres Studienziel oder im Rahmen von Subanalysen) erhoben oder in spezifischen Registeranalysen publiziert wurden, wurden in diesen Review aufgenommen. Wir suchten hierzu in PubMed, der Cochrane Library, Google Scholar (Suchbegriffe: „*chronic kidney disease AND statin*“; „*renal disease AND statin*“; „*GFR AND statin*“; „*chronic kidney disease AND ezetimibe*“; „*renal disease AND ezetimibe*“; „*GFR AND ezetimibe*“; „*chronic kidney disease AND fibrate*“; „*renal disease AND fibrate*“; „*GFR AND fibrate*“) und den Referenzen der ausgewählten Papers. Kongress-Abstracts wurden nicht berücksichtigt.

■ Ergebnisse

Die Recherche identifizierte 6 prospektive kontrollierte Studien, die als primäres Studienziel die Lipidsenkung bei renalen Patienten untersuchten: 4D [8], ALERT [19, 21], AURORA [11], OPACH [34], PREVEND-IT [28] und SHARP [12]. Zusätzliche Daten liegen aus 12 Substudien, in welchen Patienten mit CKD inkludiert waren [9, 10, 13–18, 20, 22–27, 29–33] (Abb. 1), sowie aus 2 Publikationen von Registerdatenbanken vor [35, 36]. Zur Cholesterin- bzw. Triglyzeridsenkung wurden Statine, Fibrate, Statin/Ezetimib in Fixkombination sowie ein Präparat mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) verwendet. Die Studien werden in Tabelle 1 charakterisiert.

Eingelangt am 16. Oktober 2013; angenommen nach Revision am 11. November 2013; Pre-Publishing Online am 4. Februar 2014

Aus der ¹Ärztlichen Direktion, Landeskrankenhaus Wien/Innere Medizin III und der ²Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. 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 1: Überblick über die Studien und Subgruppenanalysen, in denen lipidsenkende Therapien bei Patienten mit CKD getestet Markierte Felder: Studien mit der primären Intention, die Lipidsenkung bei renalen Patienten zu untersuchen.

a: Jahre; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; CV RRR (%): kardiovaskuläre relative Risikoreduktion in Prozent;

Studie [Ref]	Dauer (Jahre)	Primärer Endpunkt	Studie: Renale Einschlusskriterien; Substudie: Definition der CKD-Population (eGFR in ml/Min./1,73 m ² ; nach MDRD oder anders angegeben)	Baseline-CKD-Parameter (Median eGFR in ml/Min./1,73 m ² ; MDRD oder anders angegeben)	Untersuchte Population
Atorvastatin					
GREACE [13]	3,0	Gesamt- und koronare Mortalität, koronare Morbidität, Schlaganfall	Plasma-Kreatinin < 1,3 mg/dl & subsequente Zuordnung zu den CKD-Stadien/ Cockcroft-Gault Formel	Kreatinin-Clearance 77 ml/Min.	Sekundärprävention, etablierte KHK
TNT [9, 14]	5,0	Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis	< 60	52,9 ± 6,5	KHK
CARDS [15, 16]	3,9	Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankung	< 60	54,1 ± 5,4 Placebo 53,5 ± 5,3 Atorva	DM2, kein vaskuläres Ereignis in Anamnese
ALLIANCE [17]	4,5	Zeit bis zum Auftreten des ersten kardiovaskulären Ereignisses	< 60	51,2 ± 8,1	KHK, Hyperlipidämie
IDEAL [18]	4,8	Schwerwiegendes koronares Ereignis	< 60	52,0 ± 6,6 (Simva) vs. 52,3 ± 6,5 (Atorva)	Post MCI
4D [8]	3,9	Zusammengesetzter Endpunkt: Tod kardialer Ursache, nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall	Hämodialyse	Nierenversagen/Dialyse	DM2, Hämodialyse
Fluvastatin					
ALERT [19, 20]	5,1	Schwerwiegendes kardiales Ereignis	Post Nierentransplantation	Post Nierentransplantation; Kreatinin-Clearance 60,3 ml/Min.	Post Nierentransplantation
ALERT Extension [21]	2	Schwerwiegendes kardiales Ereignis	Post Nierentransplantation + Teilnahme in ALERT	Siehe oben; Serum-Kreatinin 1,63 ± 0,58 (Fluva); 1,57 ± 0,50 (Placebo)	Post Teilnahme in ALERT
Pravastatin					
PPP (WOSCOPS/ CARE/LIPID) [22, 23]	ca. 5	Tödliches koronares Ereignis, nichttödlicher Myokardinfarkt oder koronare Revaskularisation	30–59 & 60–89,9	III: 55,0 ± 8,2; II: 73,7 ± 9,6	WOSCOPS: Kein MCI in Anamnese, hohe Cholesterinwerte; CARE/LIPID: Post MCI, normale Cholesterinwerte
CARE [24, 25]	4,9	Tod aufgrund KHK oder symptomatischer nichttödlicher Herzinfarkt	Kreatinin-Clearance ≤ 75 ml/Min.	Kreatinin-Clearance 61,3 ± 10,1 ml/Min., Serum-Kreatinin 1,2 mg/dl	Post MCI, TC < 240 mg/dl
ALLHAT-LLT [26, 27]	4,8	Gesamtmortalität	30–59,9 & 60–89,9	Stadium III: 50,8 ± 8,2 (Prava) vs. 50,6 ± 8,4 (usual care); Stadium II: 75,3 ± 8,0 (Prava) vs. 75,2 ± 8,1 (usual care)	Hypertonie + 1 zusätzlicher Risikofaktor
PREVEND-IT [28]	3,8	Kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung	Mikroalbuminurie 15–300 mg/24 Stunden	Mittlere Albuminausscheidung im Harn 22,8 (15,8–41,3) mg/24 h	Mikroalbuminurie
Rosuvastatin					
JUPITER [10]	1,9	Nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina pectoris, Revaskularisation oder kardiovaskulärer Tod	< 60	56 (IQR 51–58)	Primärprävention, subklinische Inflammation, LDL-C < 130 mg/dl, hsCRP ≥ 2 mg/l

wurden.

CV ARR (%): kardiovaskuläre absolute Risikoreduktion; NNT: number needed to treat über den angegebenen Studienzeitraum.

Getestete Substanz	Kontrollgruppe	n Baseline (nCKD/nGesamt-population)	LDL-C-Senkung	CV RRR (%)	CV ARR (%)	NNT über den untersuchten Zeitraum (Studiendauer)
Atorvastatin titriert bis LDL-C < 100 mg/dl; max 80 mg (Mittel 24 mg)	<i>Usual care</i> , Medikation in der Entscheidung des Arztes (97/800 Patienten auf Statinen)	1600/1600 → Stadium I, II, III	–46 % (Stadium I–III kombiniert)	– 51 % (HR: 0,49; 95%-CI: 0,27–0,73; p < 0,0001; Stadium I–III kombiniert)	– 12,5% (Stadium I–III kombiniert)	8
Atorvastatin 80 mg	Atorvastatin 10 mg	3107/10.001	–20,5 %	– 32 % (HR: 0,68; 95%-CI: 0,55–0,84; p = 0,0003)	–4,1 %	24
Atorvastatin 10 mg	Placebo	970/2838	–40,8 %	–42 % (HR 0,58; 95%-CI: 0,36–0,96; p = 0,03)	–3,42 %	29
Atorvastatin titriert bis LDL-C < 80 mg/dl, max. 80 mg	<i>Usual care</i> , Medikation in der Entscheidung des Arztes	579/2442	–34,5 % vs. –24,2 %; p < 0,001; Atorva vs. <i>usual care</i>	–28 % (HR: 0,72; 95%-CI: 0,54–0,97; p = 0,02)	–8,6 %	12
Atorvastatin 80 mg	Simvastatin 20–40 mg	2321/8888	Nicht angegeben (Differenz zwischen den Behandlungssarmen –21 mg/dl)	+7 %; n. s. (HR: 1,07; 95%-CI: 0,85–1,35; p = 0,55)	+0,9 %	(NNH 111, n. s.)
Atorvastatin 20 mg	Placebo	1255	–0,42	–8 %; n. s. (HR: 0,92; 95%-CI: 0,77–1,10; p = 0,37).	–1,4 %	(71, n. s.)
Fluvastatin 40 mg; 65 % der Patienten: 80 mg nach 2,8 a	Placebo	2102	–0,32	–17 %; n. s. (HR: 0,83; 95%-CI: 0,64–1,06; p = 0,14)	–2,1 %	(48, n. s.)
Fluvastatin 80 mg post Fluvastatin 40–80 mg in ALERT	Fluvastatin 80 mg post PBO in ALERT	1652	(–36 % in ehemaliger PBO-Gruppe)	(–21 % [HR: 0,79; 95%-CI: 0,63–0,99; p = 0,036])	(–3,5 %)	(29)
Pravastatin 40 mg	Placebo	II: 12.333/19.700 & III: 4491/19.700	II: –28,5 %; III: –31,6 %	Stadium II: –19 % (HR: 0,81; 95%-CI: 0,74–0,88); Stadium III: –21 % (HR: 0,79, 95%-CI: 0,71–0,88)	Stadium III: –6,3 %, Stadium II: –4 %	Stadium III: 16, Stadium II: 25
Pravastatin 40 mg	Placebo	1711/4159	–0,269	–28 % (adjustierte HR: 0,72; 95%-CI: 0,55–0,95; p = 0,02)	–0,04 %	25
Pravastatin 40 mg	<i>Usual care</i> , Medikation in der Entscheidung des Arztes	Stadium II: 5863/10.060; Stadium III: 1557/10.060	–30,2 % (Stadium II & III kombiniert)	–1 %; n. s. (HR: 0,99; 95%-CI: 0,89–1,11; p = 0,88 /nur Gesamtgruppe)	–0,4 %	(250, n. s.)
Pravastatin 40 mg	Placebo	864	–24,4 %	–13 %; n. s. (HR: 0,87; 95%-CI: 0,49–1,57)	–0,8 %	(125, n. s.)
Rosuvastatin 20 mg	Placebo	3267/17.795	–0,52	–45 % (HR: 0,55; 95%-CI: 0,38–0,82; p = 0,002)	–1,9 %	53

Tabelle 1 – Fortsetzung

Studie [Ref]	Dauer (Jahre)	Primärer Endpunkt	Studie: Renale Einschlusskriterien; Substudie: Definition der CKD-Population (eGFR in ml/Min./1,73 m ² ; nach MDRD oder anders angegeben)	Baseline-CKD-Parameter (Median eGFR in ml/Min./1,73 m ² ; MDRD oder anders angegeben)	Untersuchte Population
AURORA [11]	3,2	Tod kardiovaskulärer Ursache, nichttödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall	Hämodialyse, mind. 3 Monate	Nierenversagen/Dialyse	Dialyse
Simvastatin					
HPS [29, 30]	5	Erstes schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis	Erhöhtes Kreatinin: ≥ 110 $\mu\text{mol/l}$ (Frauen); ≥ 130 $\mu\text{mol/l}$ (Männer); jeweils < 200 $\mu\text{mol/l}$	Nicht angegeben	KHK, PAVK, DM
4S [31, 32]	5,4	Gesamtmortalität	< 60	$54,7 \pm 4,6$ (Simva) vs. $54,8 \pm 4,9$ (Placebo)	KHK
IDEAL [18]	4,8	Schwerwiegendes koronares Ereignis	< 60	$52,0 \pm 6,6$ (Simva) vs. $52,3 \pm 6,5$ (Atorva)	Post MCI
Ezetimib/Simvastatin					
SHARP [12]	4,9	Erstes schwerwiegendes atherosklerotisches Ereignis	Erhöhtes Kreatinin: $\geq 1,5$ mg/dl ($130 \mu\text{mol/l}$, Frauen); $\geq 1,7$ mg/dl ($150 \mu\text{mol/l}$, Männer)	Nichtdialyse-Subgruppe $26,6 \pm 13$ /Dialyse-Subgruppe: Nierenversagen/Dialyse	CKD, keine KHK
SHARP – nicht dialysepflichtige Patienten [12] SHARP – Patienten an der Dialyse [12]					
Gemfibrozil					
VA-HIT [33]	5,3	Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis	Kreatinin-Clearance ≤ 75 ml/Min. $\rightarrow$ 2 Subgruppen: eGFR 60–75 und < 60	$61,6 \pm 12$	Männer, etablierte KHK; HDL ≤ 40 mg/dl, LDL ≤ 140 mg/dl
PUFA					
OPACH [34]	2	Gesamtanzahl kardiovaskulärer Ereignisse und Tod	Hämodialyse	Hämodialyse	Etablierte kardiovaskuläre Erkrankung, Dialyse
Register					
SHENG et al. [35]	Im Mittel 2,6 a in einer 15-a-Periode	Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse	Serum-Kreatinin $\geq 220 \mu\text{mol/l}$	Serum-Kreatinin $\geq 220 \mu\text{mol/l}$	Einwohner von Tayside, UK, Kreatinin $\geq 220 \mu\text{mol/l}$; Primär- und Sekundärprävention
USRDS DMMS-2 [36]	2	Gesamtmortalität	Dialyse	Dialyse	Dialyse post 90 Tage initiales Überleben

Getestete Substanz	Kontrollgruppe	n Baseline (nCKD/nGesamt-population)	LDL-C-Senkung	CV RRR (%)	CV ARR (%)	NNT über den untersuchten Zeitraum (Studiendauer)
Rosuvastatin 10 mg	Placebo	2776	-42,9 % nach 3 Monaten	-4 %; n. s. (HR: 0,96; 95%-CI: 0,84–1,11; p = 0,59)	-0,97 %	(103, n. s.)
Simvastatin 40 mg	Placebo	1329/20.536	-29,5 % (5 a Mittel; Gesamtsample, keine signifikanten Differenzen in Subgruppen wie CKD)	ca. -28 % (sign.)	-11,0 %	9
Simvastatin 20–40 mg	Placebo	409/4444	(Gesamtsample -35 %/nicht für CKD-Gruppe separat ausgewiesen)	(Gesamtsample -30 % [HR: 0,70; 95%-CI: 0,58–0,85; p = 0,0003/ nicht für CKD-Gruppe separat ausgewiesen])	(Gesamtsample -4 %/nicht für CKD-Gruppe separat ausgewiesen)	(25)
Atorvastatin 80 mg	Simvastatin 20–40 mg	2321/8888	s. o. (Atorvastatin)	s. o. (Atorvastatin)	s. o. (Atorvastatin)	s. o. (Atorvastatin)
Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg	Placebo	9270 (5941 nicht an der Dialyse)	-0,295	-17 % (HR: 0,83; 95%-CI: 0,74–0,94)	-0,021	48
			-33,1 % (Stadien III–V, Nichtdialysepatienten kombiniert)	-22 % (HR: 0,78; HR: 0,67–0,91)	-2,5 %	40
			-23,0 %	-10 % (RR: 0,90; 95%-CI: 0,75–1,08)	-0,015 %	67
Gemfibrozil 1200 mg	Placebo	1046/2531	0 % (-4 % TC; Stadien II–III kombiniert)	Stadium II: -21 %; n. s. (HR: 0,79; 95%-CI: 0,53–1,19); Stadium III: -28 %; n. s. (HR: 0,72; 95%-CI: 0,51–1,02)	Stadium II: -6,8 %; Stadium III: -8,9 %	Stadium II: 15 (n. s.); Stadium III: -11 (n. s.)
1,7 g/d n-3 PUFA (20:5 n-3, Eicosapentaensäure [EPA] 45 %; 22:6 n-3, Docosahexaensäure [DHA] 37,5 %; Omacor 2x/d)	Olivenölkapseln 2x/d (77 % 18:1 n-9)	206	Nicht angegeben	62 vs. 59 Ereignisse; n. s.	n. v.	n. v.
Statine	Keine Statine	2369	Nicht angegeben; TC -12 % in Primärprävention; -13 % in Sekundärprävention	(1) Kardiovaskuläre Ereignisse: Primärprävention: -35 % (RR: 0,65; 95%-CI: 0,48–0,88), Sekundärprävention: -34 % (RR: 0,66; 95%-CI: 0,52–0,84). (2) Gesamtmortalität: Primärprävention: -41 % (RR: 0,59; 95%-CI: 0,48–0,73), Sekundärprävention: -44 % (RR: 0,56; 95%-CI: 0,47–0,68)	(1) Kardiovaskuläre Ereignisse: Primärprävention: -3,45 %, Sekundärprävention -13,46 %. (2) Gesamtmortalität: Primärprävention: -9,46 %, Sekundärprävention -21,79 %	n. v. (Register)
Statine (9,7 % der Patienten)	Keine Statine	3716	Nicht angegeben	-32 %; RR: 0,68; 95%-CI: 0,54–0,87	-2,7 %	n. v. (Register)

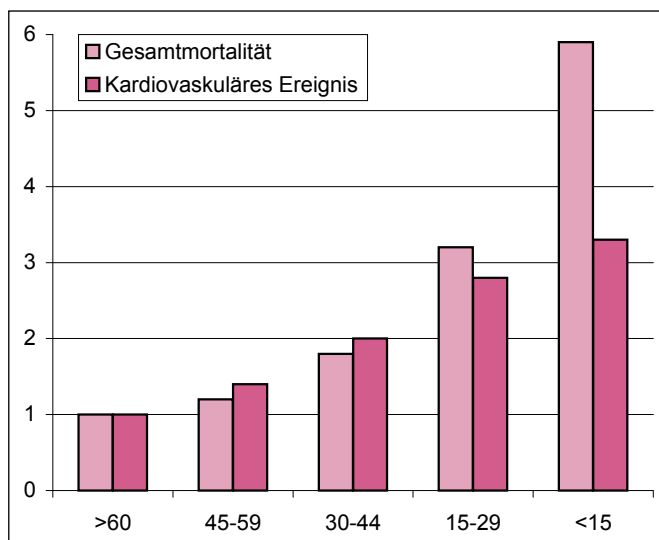


Abbildung 1: Adjustierte Hazard Ratios für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse in der Population US-amerikanischer Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Mod. nach [10].
x-Achse: GFR entsprechend K/DOQI-CKD-Stadien [37], y-Achse: Hazard Ratio.

Die Einteilung nach den KDOQI-Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD-Stadien) [37] zeigt folgende Studienverteilung:

CKD-Stadium II (GFR 60–89 ml/Min./1,73m²)

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 20.106
3 Subgruppenanalysen Statin versus Placebo
1 Subgruppenanalyse Gemfibrozil versus Placebo

CKD-Stadium III (GFR 30–59 ml/Min./1,73m²)

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 26.269
1 Endpunktstudie Pravastatin versus Placebo
12 Subgruppenanalysen für Statine (davon 2 Hochdosis versus niedrige Dosis)
1 Subgruppenanalyse für die Fixkombination Statin/Ezetimib versus Placebo
1 Subgruppenanalyse Gemfibrozil versus Placebo
1 Registerauswertung (Statin versus kein Statin)

CKD-Stadium IV (GFR 15–29 ml/Min./1,73m²)

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 2565
1 Subgruppenanalyse Fixkombination Statin/Ezetimib versus Placebo

CKD-Stadium V/Prädialyse (GFR < 15 ml/Min./1,73m², Prädialyse)

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 1221
1 Subgruppenanalyse Fixkombination Statin/Ezetimib versus Placebo

CKD-Stadium V/Dialyse

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 10.976
2 Endpunktstudien (Statin versus Placebo)
1 Subgruppenanalyse Fixkombination Statin/Ezetimib versus Placebo
1 Studie PUFA versus Placebo
1 Registerauswertung

Patienten nach Nierentransplantation

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 2102
1 Endpunktstudie Statin versus Placebo

Im Folgenden sollen die Studien entsprechend der verwendeten Studienmedikation eingeteilt und kurz zusammengefasst werden.

Atorvastatin

In den Endpunktstudien GREACE [13, 20], TNT [9, 14], CARDS [15, 16], ALLIANCE [17] und IDEAL [18] wurden als Teil der Gesamtpopulation auch Patienten mit frühen CKD-Stadien eingeschlossen. Die Identifikation der renalen Subgruppen erfolgte durch eGFR < 60 ml/Min./1,73 m², wobei die Mittelwerte zwischen 51,2 ± 8,1 und 54,1 ± 5,4 ml/Min. betrugen. Alle Studien untersuchten den Einfluss der Therapie auf kardiovaskuläre (CV) Endpunkte.

Mit Ausnahme der IDEAL-Studie, in der Atorvastatin 80 mg vs. Simvastatin 20–40 mg getestet wurde (Endpunkt: schwerwiegendes koronares Ereignis), waren alle Substudien positiv. Die Subanalysen bei renalen Patienten zeigten bei einer LDL-C-Senkung zwischen 20,5 % und 46,0 % eine kardiovaskuläre Risikoreduktion von 28 % (Hazard Ratio [HR]: 0,72; 95%-Konfidenzintervall [CI]: 0,54–0,97; p = 0,02; ALLIANCE) bis 51 % (HR: 0,49; 95%-CI: 0,27–0,73; p < 0,001; GREACE). Die Atorvastatin-Dosis lag bei 10 mg in CARDS, wurde in GREACE und ALLIANCE auf Zielwert titriert und lag in TNT bei 80 mg (Vergleich mit Atorvastatin 10 mg).

Die 4D-Studie untersuchte den Effekt der LDL-Cholesterinsenkung mit Atorvastatin bei Diabetikern im CKD-Stadium V/Dialyse. Die LDL-Reduktion von 42 % führte bei diabetischen Hämodialysepatienten zu keiner signifikanten Reduktion des CV-Risikos (–8 %; n. s.; HR: 0,92; 95%-CI: 0,77–1,10; p = 0,37). In einer *Post-hoc*-Analyse der 4D-Studie zeigte sich aber zumindest für die Gruppe jener Patienten, die vor Behandlungsbeginn ein LDL-Cholesterin > 145 mg/dl hatten, eine signifikante Reduktion von fatalen und nichtfatalen kardiovaskulären Ereignissen sowie der Gesamt mortalität unter Atorvastatin-Therapie [38].

Hinsichtlich der Änderung der Nierenfunktion liegen Subgruppenanalysen der angegebenen Studien vor (n = 8577). Hier kam es unter Atorvastatin zu einer Erhöhung der eGFR zwischen 0,3 % (p < 0,01; CARDS) und 10 % (Signifikanz nicht angegeben; IDEAL), beziehungsweise einer 12%igen Steigerung der Kreatinin-Clearance in GREACE (p < 0,001). In der TNT-Studie führte eine höhere Dosis (80 mg) von Atorvastatin zu einer deutlicheren Verbesserung der eGFR als eine niedrige Dosis (10 mg) [14].

Fluvastatin

Der Einfluss von Fluvastatin auf CV-Endpunkte wurde bei Nierenpatienten nur nach Nierentransplantation (n = 2102) untersucht (ALERT-Studie [19]). Die initiale Fluvastatin-Dosis von 40 mg wurde teilweise auf 80 mg erhöht. Nach 5,1 Jahren zeigte sich bei einer LDL-Cholesterinreduktion von 32 % eine nicht signifikante Ereignisreduktion von 17 % (–17 %; n. s., Risk Ratio: 0,83; 95%-CI: 0,64–1,06; p = 0,14). Mit Fluvastatin behandelte Patienten wiesen im Vergleich zu Kon-

trollpatienten eine wenn auch nicht signifikant schlechtere Transplantatfunktion (Transplantatverlust oder Verdoppelung des Serum-Kreatinins) auf (17,4 % Fluvastatin vs. 15,7 % Placebo; n. s.). In der 2-jährigen Verlängerungsphase der Studie [21], in der alle Patienten Fluvastatin 80 mg erhielten, zeigte sich gemessen an der ursprünglichen Gruppenzuteilung eine Ereignisreduktion von 21 % (HR: 0,79; 95%-CI: 0,63–0,99; $p = 0,036$).

Pravastatin

Die Studie PREVENT-IT [28] wurde an Patienten mit Mikroalbuminurie durchgeführt, zusätzlich liegen Subgruppenauswertungen der Studien ALLHAT-LLT [26, 27], CARE [24, 25] sowie eine gepoolte Analyse aus CARE, LIPID und WOSCOP [22, 23] vor. In allen Studien betrug die Pravastatin-Dosierung 40 mg, die Studiendauer betrug jeweils ca. 5 Jahre.

PREVENT-IT brachte trotz einer 24,4%igen LDL-C-Reduktion keine signifikante Risikoreduktion (–13 %; HR: 0,87; 95%-CI: 0,49–1,57; n. s.).

In ALLHAT (schloss auch Patienten im CKD-Stadium II und III ein) wurde LDL-Cholesterin um 30,2 % gesenkt, der härteste kardiovaskuläre Endpunkt, Tod, wurde allerdings nicht signifikant beeinflusst (–1 %; HR: 0,99; 95%-CI: 0,89–1,11; $p = 0,88$ – Ergebnis für die gesamte Studienpopulation, keine separate Auswertung von CKD-Patienten).

CARE und PPP zeigen bei vergleichbarer LDL-Cholesterinsenkung eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion (PPP: CKD-Stadium II: –19 %; HR: 0,81; 95%-CI: 0,74–0,88; CKD-Stadium III: –21 %; HR: 0,79; 95%-CI: 0,71–0,88; CARE: –28 %; adjustierte HR: 0,72; 95%-CI: 0,55–0,95; $p = 0,02$).

Hinsichtlich des Einflusses auf die Progression der Niereninsuffizienz zeigte Pravastatin neutrale Ergebnisse.

Rosuvastatin

In die Endpunktstudie JUPITER [10] wurden 17.795 Patienten der Primärprävention, darunter 3267 Patienten mit Nierenfunktionsstörung im frühen Stadium, eingeschlossen (durchschnittliche eGFR 56 ml/Min.; IQR 51–58). Mit Rosuvastatin 20 mg wurde nach 1,9 Jahren eine 54%ige CV-Risikoreduktion erzielt (HR: 0,55; 95%-CI: 0,38–0,82; $p = 0,002$). Die Nierenfunktion wurde dabei nicht beeinflusst (–5,4 % [Rosuvastatin] vs. –5,7 % [Placebo]; $p = 0,44$).

AURORA [11] testete Rosuvastatin 10 mg über 3,2 Jahre bei Patienten im Stadium CKD V/Hämodialyse. Trotz einer LDL-Cholesterinsenkung von 42,9 % kam es zu keiner signifikanten Endpunktreduktion (–4 %; n. s.; HR: 0,96 [0,84–1,11]; $p = 0,59$).

Simvastatin

Für Simvastatin in Monotherapie liegen Subgruppenauswertungen von Endpunktstudien vor, in welchen Simvastatin mit Placebo (HPS, 4S) [29–32] bzw. mit Atorvastatin 80 mg (IDEAL) [18] verglichen wurde. Die Simvastatin-Dosis lag zwischen 20 und 40 mg. Die Studiendauer betrug ca. 5 Jahre, die LDL-Cholesterinsenkung zwischen 30 und 35 %. In

HPS konnte eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung nachgewiesen werden (HPS: –28 %, 95%-CI < 1), in IDEAL allerdings nicht. Für die 4S-Studie, die insgesamt eine signifikante Risikoreduktion nachwies, liegt keine separate Auswertung der kardiovaskulären Risikoreduktion in der Gruppe der Patienten mit CKD (CKD 3, $n = 409$) vor. Der Verlust der Nierenfunktion konnte durch Simvastatin in HPS, 4S und IDEAL positiv beeinflusst werden.

Ezetimib+Simvastatin-Fixkombination

In der SHARP-Studie (9270 Patienten mit CKD) wurde die Kombinationstherapie Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg versus Placebo über 4,9 Jahre getestet [12]. 3023 Patienten waren dialysepflichtig (CKD-Stadium V/Dialyse), 2155 im CKD-Stadium III, 2565 im CKD-Stadium IV und 1221 im CKD-Stadium V (nicht dialysepflichtig). Die CV-Ereignisse konnten in der Gesamtpopulation signifikant reduziert werden (–16 %; $p < 0,01$), ebenso in den frühen Stadien bei einer LDL-C-Reduktion von 33,1 % (CKD-Stadium III: –25 %; HR: 0,75; 95%-CI: 0,57–1,00; CKD-Stadium IV: –22 %; HR: 0,78; 95%-CI: 0,62–0,98). Im CKD-Stadium V zeigte sich ein positiver Trend, aber keine signifikante Reduktion (Nichtdialyse: –18 %; HR: 0,82; 95%-CI: 0,59–1,13). Die LDL-Cholesterinsenkung war bei Dialysepatienten geringer ausgeprägt (–23,0 %), eine signifikante CV-Ereignisreduktion bei Dialysepatienten konnte nicht gezeigt werden (–10 %; RR: 0,90; 95%-CI: 0,75–1,08; n. s.). Die Nierenfunktion wurde insgesamt nicht signifikant beeinflusst.

Gemfibrozil

VA-HIT [33] verglich das Fibrat Gemfibrozil 1200 mg mit Placebo. Der Beobachtungszeitraum betrug 5,3 Jahre. 1046 Patienten litten unter Niereninsuffizienz der CKD-Stadien II und III (eGFR $61,6 \pm 12$ ml/Min./1,73 m²). Die LDL-Cholesterinreduktion (–4 %, Gesamtcholesterin) war gering, eine CV-Risikoreduktion durch Gemfibrozil konnte zwar gezeigt werden, war aber nicht signifikant (–21 %; RR: 0,79; 95%-CI: 0,53–1,19; n. s.).

PUFA

In der OPACH-Studie wurden Omega-3-Fettsäuren untersucht [34]. 206 Dialysepatienten (die kleine Anzahl der Patienten erlaubt keine endgültige Bewertung) wurden zu 1,7 g/d n-3-PUFA (20:5 n-3, Eicosapentaensäure [EPA, 45 %]; 22:6 n-3, Docosahexaensäure [DHA, 37,5 %]) bzw. Olivenölkapseln (77 % 18:1 n-9) randomisiert. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

■ Zusammenfassung und Interpretation

Das kardiovaskuläre Morbiditätsrisiko steigt mit Verlust der Nierenfunktion dramatisch an [39]. Daten einer populationsbasierten Kohorte von 1,3 Millionen Patienten in Kanada identifizierten die chronische Nierenerkrankung als Risikoäquivalent zu Diabetes, wobei das Mortalitätsrisiko nach Myokardinfarkt bei Nierenpatienten sogar signifikant höher war [2].

Die European Society of Cardiology (ESC) und die European Atherosclerosis Society empfehlen die Gabe lipidsenkender Medikation bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/

Min./l, 73 mg², um einen LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl zu erreichen [3]. Patienten mit CKD haben ein absolut höheres Myokardinfarktrisiko als Nierengesunde, allerdings nimmt die Aussagekraft von LDL-C als Risikomarker mit zunehmender Abnahme der GFR ab. LDL-C scheint somit bei Nierenpatienten ein weniger nützlicher Risikomarker zu sein als bei Personen mit normaler Nierenfunktion [40].

Die Effekte einer lipidsenkenden Medikation bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wurden nur in wenigen, randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Zieht man auch Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen aus *Post-hoc*-Analysen anderer großer, primär nicht renal Studien in Betracht, liegen aber Daten von etwa 61.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung vor, die unter kontrollierten Bedingungen Lipidsenker erhalten haben.

Kardiovaskuläre Endpunkte

Die LDL-Cholesterinsenkung war in 10 Studien bei Patienten in den CKD-Stadien II–IV mit einer signifikanten kardiovaskulären Risikoreduktion verbunden. In großen Studien wie TNT (Atorvastatin 80 mg vs. 10 mg) [9], JUPITER (Rosuvastatin 20 mg vs. Placebo) [10] und SHARP (Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg vs. Placebo) [12] wurden positive Ergebnisse einer Lipidsenkung nachgewiesen.

In lediglich 3 Studien bzw. Substudien konnte keine signifikante Risikoreduktion erzielt werden: IDEAL [18] verglich 2 Statinregimes miteinander. ALLHAT [27] zeigte trotz einer 30%igen LDL-C-Senkung durch Pravastatin 40 mg über 5 Jahre keinen Benefit auf die Gesamtmortalität im Vergleich zu *usual care*. In PREVEND-IT [28] konnte durch Pravastatin 40 mg bei Patienten mit Mikroalbuminurie keine signifikante Reduktion der „kardiovaskulären Mortalität und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung“ erreicht werden.

Für Patienten in den Stadien CKD IV und CKD V/Prädialyse sind ausschließlich Daten aus SHARP zur Fixkombination Ezetimib/Simvastatin verfügbar. Der primäre Endpunkt „schwerwiegende atherosklerotische Ereignisse“ wurde in der Therapiegruppe signifikant gesenkt.

Bei Dialysepatienten (CKD-Stadium V/Dialyse) wurde Atorvastatin in 4D [8], Rosuvastatin in AURORA [11] und Ezetimib/Simvastatin in SHARP [12] untersucht. Eine signifikante CV-Risikoreduktion war für Dialysepatienten in keiner der Studien nachweisbar. Erwähnenswert ist allerdings, dass die Verteilung kardiovaskulärer Komplikationen bei Dialysepatienten anders als bei Nierengesunden ist und vergleichsweise häufiger Arrhythmien als klassische Koronarereignisse (z. B. Myokardinfarkte) auftreten [41].

Nierenfunktion

Ob eine Lipidsenkung die Nierenfunktion positiv beeinflussen kann, kann aus den vorliegenden kleineren Studien und Metaanalysen nicht endgültig abgeleitet werden [42–44]. Während sich unter Pravastatin und Rosuvastatin keine Änderung zeigte, waren unter Fluvastatin eine Verschlechterung (–13,0 %; n. s.), unter Simvastatin (+8,3 % in einer Studie; positive Trends in 3 anderen Studien) und Atorvastatin (+0,3–12 %, signifikant in 4 Studien) Verbesserungen zu beobachten.

Konklusion und Relevanz für die Praxis

Für die frühen CKD-Stadien konnte eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Statine und Ezetimib/Statin nachgewiesen werden. Die Risikoreduktion wurde durch die Höhe der erzielten LDL-C-Senkung bestimmt. Bei dialysepflichtigen Patienten zeigen die bisher vorliegenden kontrollierten Studien keinen Effekt einer Lipidsenkung für die Gesamtpopulation. Ob eine Lipidsenkung für Subgruppen im CKD-Stadium V/Dialyse vorteilhaft sein könnte, muss in weiteren, kontrollierten prospektiven Studien evaluiert werden.

Interessenkonflikt

OT: Vortrags- und Beratungstätigkeit für MSD, AstraZeneca, Takeda, Eli Lilly/Daiichi Sankyo und Bayer.

BW: Vortrags- und Beratungstätigkeit für MSD.

Literatur:

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–57.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807–14.
- The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
- Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, et al. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: A systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 695–707.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
- Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–48.
- Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: The TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1448–54.
- Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention – an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1266–73.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–407.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–93.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004; 57: 728–34.
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al.; Treating to New Targets Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1131–9.
- Colhoun HM, Betteridge J, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 810–9.
- CARDs investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
- Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ, et al. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 741–50.
- Holme I, Fayyad R, Faergeman O, et al. Cardiovascular outcomes and their relationships to lipoprotein components in patients with and without chronic kidney disease: results from the IDEAL trial. *J Intern Med* 2010; 267: 567–75.

19. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–31.
20. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004; 66: 1549–55.
21. Holdaas H, Fellström B, Cole E, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT extension study. *Am J Transplantat* 2005; 5: 2929–36.
22. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557–63.
23. Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171–8.
24. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al.; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98–104.
25. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al.; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605–13.
26. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, et al. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 412–24.
27. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
28. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809–16.
29. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
30. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16.
31. Huskey J, Lindenfeld J, Cook T, et al. Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease: Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis* 2009; 205: 202–6.
32. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
33. Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) Investigators. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004; 66: 1123–30.
34. Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, et al.; on behalf of the OPACH Study Group. N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 780–6.
35. Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, et al. Effectiveness of statins in chronic kidney disease. *CJM* 2012; 105: 641–8.
36. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG Co-A reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297–304.
37. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney disease outcome quality initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S246.
38. März W, Genser B, Drechsler C, et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1316–25.
39. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
40. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 979–86.
41. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin in patients with Chronic Kidney Disease (CKD); US FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee, 2 November 2011. FDA Approval slides. <http://www.ctsuo.ox.ac.uk/~sharp/slides.htm> [gesehen 8. April 2013].
42. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006–16.
43. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645–51.
44. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117–24.

Blutdruck Ziel!



GPB GEN 13/12/04

Fachkurzinformation siehe Seite 21

Cenipres®

1 Tablette 24h-Wirkung

Aktueller Kurzkommmentar: SYMPPLICITY-3 – (K)eine Überraschung?

J. Slany

Am 9. Januar 2014 gab Medtronic in einer Presseaussendung bekannt, dass in der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie der primäre Endpunkt – die Senkung des Officeblutdrucks 6 Monate nach einer renalen Sympathikusdenervation (RSD) – verfehlt wurde. Dagegen erfüllte die Studie den primären Sicherheitsendpunkt, nämlich kein Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen [1]. Weitere Details sind derzeit noch nicht bekannt und sollen, sobald die Auswertung fertig ist, vorgestellt und publiziert werden.

SYMPPLICITY-HTN-3 ist eine verblindete Studie, in der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (TRH) zu einer RSD mit dem Medtronic Device oder einer Scheinprozedur im Verhältnis von 2 zu 1 randomisiert wurden [2]. Für die Patienten, die dem Scheineingriff zugeteilt wurden, bestand nach 6 Monaten die Option, die echte Intervention zu erhalten. Die Studie randomisierte 535 Patienten mit einem systolischen Ausgangsblutdruck von mindestens 160 mmHg und den üblichen Kriterien einer therapieresistenten Hypertonie in 87 US-Zentren.

Medtronic hat angekündigt, die Aufnahme von Patienten in die geplante SYMPPLICITY-HTN-4-Studie in den USA und in ähnliche Studien zwecks Marktzulassung in Japan und Indien bis auf Weiteres auszusetzen.

Die Enttäuschung der teilnehmenden Ärzte und besonders der deutschen Kollegen, die diese Prozedur inzwischen tausendfach durchgeführt haben, ist verständlich. Aber kommt der fehlende Effekt auf den Blutdruck wirklich überraschend? Auf den ersten Blick schon, haben doch bisherige Fallbeobachtungen und Register Drucksenkungen in der Größenordnung von 30 mmHg systolisch gezeigt. Vor allem aber

hat die bisher einzige randomisierte Studie zu dem Thema, SYMPPLICITY-HTN-2, an 106 Patienten, die einer RSD oder keiner Intervention (Kontrollen) unterzogen wurden, nach 6 Monaten einen Abfall des Blutdrucks um 33/11 mmHg in der aktiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ergeben [3]. Die Einschlusskriterien waren in SYMPPLICITY-HTN-2 und -3 die gleichen. Der wahrscheinlich entscheidende Unterschied zwischen den beiden Studien ist die Verblindung in SYMPPLICITY-3, die durch die Scheinprozedur bei 1/3 der Patienten erreicht wurde, gegenüber dem offenen Design (einschließlich Blutdruckbeurteilung!) in der älteren Studie.

Welche Ursachen bieten sich für die unterschiedlichen Ergebnisse an?

1. Ausgeprägter Weißkitteleffekt und nachfolgende *regression to the mean*
2. Die Erwartungshaltung von Interventionisten und Patienten
3. Ein limitierter Effekt der Denervation
4. Nicht erkannte Änderungen in der Einnahme der vorgeschriebenen Medikamente (Änderungen in der Adhärenz)

Patienten mit TRH stellen ein heterogenes Kollektiv mit komplexen Problemen dar.

Warum die bisherigen RSD-Studien mehrheitlich auf eine objektive Feststellung des Blutdruckverhaltens mittels ABDM oder zumindest Blutdruckmessung durch verblindete Studienassistenten verzichtet haben, bleibt ein Rätsel, zumal wenn man die Häufigkeit einer Pseudohypertonie bei diesem Patientengut bedenkt. In einer großen Datenbank aus Spanien hatte > 1/3 der Patienten, die nach üblichen Kriterien eine Therapieresistenz aufwiesen, normale Druckwerte in einem ABDM [4].

Tabelle 1: Studien mit Blutdruckbestimmung mittels ABDM 6 Monate nach RSD

Studie/Autor, Jahr [Ref]	n	ABDM vor Therapie (mmHg)	BD-Senkung nach 6 Mo (mmHg)
SYMPPLICITY-2, 2010 [3]	20	k. A.	11/7
Witkowski, 2011 [10]	10	140/82	6/k. A.
Hering, 2012 [11]	15	159/85	5/6
Zürn, 2012 [12]	11	149/k. A.	7/3, n. s.
Prochnau, 2012 [13]	20	k. A.	24/11
Elmula, 2013 [14]	6	Tag 152/95	(4/3), n. s.
Kaltenbach, 2013 [15]	20	147/79,5	11/7
Persu, 2013 [8]	109	Tag 161/95	6/3,5
Ott und Mahfoud, 2013 [16]	36	150/83	14/7
Mahfoud, 2013 [17]	303*	Tag 158/89,5	10/5
Ezzahti, 2014 [7]	17	Tag 155/99	n. s.

ABDM betrifft 24-Stunden-Werte, soweit nicht „Tag“ vermerkt; k. A.: keine Angabe; BD: Blutdruck

* 43 Patienten wurden ausgeschlossen, bei denen sich eine isolierte Officehypertonie herausgestellt hatte.

Die Rolle der Erwartungshaltung für die Ergebnisse der Blutdruckmessung ist nicht genau bekannt. Sie lässt sich allenfalls aus den viel stärkeren Blutdrucksenkungen errahnen, die regelmäßig bei Medikamentenstudien mit offenem im Vergleich zu verblindetem Design beschrieben werden, und aus den Unterschieden in der Blutdrucksenkung bei Officemessung verglichen zu den in ABDM gefundenen.

Die Medikamentenadhärenz von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie ist sehr schlecht; wie mehrfach durch toxikologische Analysen festgestellt nimmt bestenfalls die Hälfte der Patienten alle verordneten Medikamente ein [5].

Der Effekt der Denervation ist im Einzelfall unsicher, die Rate an Nonrespondern wurde mit etwa 20 % bei Officemessungen [6] und um die 50 % bei ABDM beschrieben [7, 8]. Zum einen er-

scheint es fraglich, ob der sympathischen Überaktivität in allen Fällen von TRH eine Bedeutung zukommt. Zum anderen ist es auch vorstellbar, dass die Energieabgabe bei der Denervation nicht immer ausreicht, um tatsächlich eine Ausschaltung der perirenen Sympathikusfasern zu erreichen. Zu bedenken ist, dass nicht nur die Gefäßwand der Karotis, wie häufig in diesen Fällen, sondern auch die der Nierenarterien dicker sein könnte. Nicht alle Autoren haben nach der RSD eine Abnahme der sympathischen neuromuskulären Aktivität festgestellt [9], andere fanden keine Korrelation zwischen einer Abnahme der Neurohormone und Beeinflussung des Blutdrucks [7].

Beurteilt man die bisherigen Ergebnisse der RSD mittels ABDM (Tab. 1), so fällt die mit einer Ausnahme bescheidene Drucksenkung auf, wobei es sich durchwegs nur um Verlaufsuntersuchungen von intervenierten Patienten gehandelt hat, ohne Vergleiche mit Kontrollgruppen. Bemerkenswert erscheinen auch die teilweise großen Diskrepanzen zwischen Blutdrucksenkung bei Arztmessung und ABDM. Zürn et al. z. B. fanden mit Arztmessung eine systolische Drucksenkung von 32 mmHg vs. einer nichtsignifikanten Abnahme von 7 mmHg im ABDM [12]. Bei den von Hering et al. beschriebenen Patienten nahm der systolische Officeblutdruck nach 6 Monaten um 29 von 174 auf 145 mmHg ab, während das systolische Tagesmittel im ABDM mit 160 mmHg völlig gleich blieb [11].

■ Ausblick

Was immer die endgültige Auswertung der SYMPPLICITY-3-Studie an Details ergeben wird, 2 Fakten sind jetzt schon sicher: Neue Medikamente oder technische Verfahren müssen nicht nur in randomisierten prospektiven Studien an genügend großen und geeigneten Kollektiven geprüft werden, sondern vor allem mit verblindeter Auswertung. Außerdem ist für instrumentelle Techniken ein ähnlich rigores Zulassungsverfahren wie für neue Medikamente zu fordern. Sollte sich herausstellen, dass Subgruppen in SYMPPLICITY-3 von der Prozedur profitiert haben, generiert dies eine neue Hypothese, die entsprechend zu prüfen sein wird. Bis zur entscheidenden Antwort, ob die renale Denervation imstande ist, kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit TRH zu reduzieren, ist es jedenfalls noch ein langer Weg. Vielleicht sollte man sich bis zur Klärung der offenen Fragen vermehrt an der rezent publizierten CORAL-Studie orientieren, in der zwar die Stentung von hochgradigen Nierenarterienstenosen keinen Vorteil gegenüber Kontrollen brachte, die Intensivierung der Medikation aber in beiden Gruppen den systolischen Blutdruck im Mittel < 140 mmHg senkte [18].

■ Interessenkonflikt

Der Artikel drückt die persönliche Meinung des Autors aus. Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Current Brief Comment: SYMPPLICITY HTN-3: No Surprise?

J. Slany

On January 9, 2014, Medtronic announced that the SYMPPLICITY HTN-3 study failed to meet the primary endpoint, the lowering of office blood pressure by means of renal sympathetic denervation (RSD), whereas it met the primary safety endpoint, concluding that the procedure has no safety concerns [1]. The details are still unknown and are expected to be presented at forthcoming scientific meetings.

SYMPPLICITY HTN-3 is a prospective, blinded study on patients with treatment-resistant hypertension (TRH) randomized to renal sympathetic denervation with the Symplicity system or a sham procedure at the rate of 2:1 [2]. Patients with the sham procedure were offered to optionally undergo the real procedure after 6 months. The study enrolled 535 patients in 87 US centers with an initial systolic blood pressure of at least 160 mmHg who met the common criteria of treatment-resistant hypertension.

Medtronic has stated that for the time being it will suspend enrolment of patients in the SYMPPLICITY HTN-4 study in the US and studies in India and Japan necessary for regulatory approval.

The disappointment of the participating physicians and especially of German colleagues who performed the procedure thousandfold is understandable. But is the missing effect on the blood pressure really a surprise? At first glance it is, given the host of seemingly excellent results of observational studies and registries and particularly the results of SYMPPLICITY HTN-2, the only prospective, randomized, multicenter study on 106 patients who either underwent sympathetic denervation or served as controls. This study showed a fall in blood pressure of 33/11 mmHg 6 months after denervation compared to controls [3]. Entrance criteria were the same for SYMPPLICITY 2 and 3. Probably the most crucial difference,

Table 1. Trials assessing blood pressure by means of ABPM 6 months after RSD

Trial/author, year [Ref]	n	ABPM before therapy (mmHg)	BP lowering after 6 months (mmHg)
SYMPPLICITY-2, 2010 [3]	20	n. a.	11/7
Witkowski, 2011 [10]	10	140/82	6/n. a.
Hering, 2012 [11]	15	159/85	5/6
Zürn, 2012 [12]	11	149/n. a.	7/3, n. s.
Prochnau, 2012 [13]	20	n. a.	24/11
Elmula, 2013 [14]	6	Daytime 152/95	(4/3), n. s.
Kaltenbach, 2013 [15]	20	147/79.5	11/7
Persu, 2013 [8]	109	Daytime 161/95	6/3.5
Ott and Mahfoud, 2013 [16]	36	150/83	14/7
Mahfoud, 2013 [17]	303*	Daytime 158/89.5	10/5
Ezzahti, 2014 [7]	17	Daytime 155/99	n. s.

ABDM covers a 24-hour-interval unless "daytime" is indicated; n. a.: not available; BP: blood pressure

* 43 patients were excluded in whom isolated office hypertension was diagnosed.

however, was the blinded design in SYMPPLICITY 3, enabled by the sham procedure for controls versus the open design in SYMPPLICITY 2 including office blood pressure taking.

What are the possible explanations for such varying results?

1. A frequent and marked white-coat effect with regression to the mean at follow-up
2. Expectations of investigators and patients
3. A limited effect of renal denervation
4. Unperceived changes in drug adherence

Patients with TRH make up a heterogeneous group posing complex problems.

It remains an unsolved mystery why the vast majority of studies so far have waived objectification of blood pressure measurement by ABPM or at least by blinding the persons taking the blood pressure, especially when it comes to considering the high rate of pseudohypertension in subjects with treatment-resistant hypertension. In a large Spanish database, more than 1/3 of patients fulfilling the usual criteria of treatment resistance had normal blood pressure when ABPM was applied [4].

The impact of expectation on blood pressure is not well-explored. It may be guessed by the far larger decline of blood pressure generally described in non-blinded compared to blinded drug trials and by differences in office measurement compared to ABPM.

Drug adherence of patients with treatment-resistant hypertension is known to be very poor with no more than half of the subjects taking all their medications, as recently proved by toxicological analyses [5].

The effect of renal artery denervation on blood pressure in individuals is uncertain. The rate of non-responders is estimated to be about 20 % when determined by office measurements [6] and roughly 50 % when judged by ABPM [7, 8]. It is quite questionable if sympathetic overactivity is an important feature in all cases of TRH. Moreover, it is conceivable that the

energy delivered in the renal artery may not be sufficient in every case, particularly when the wall of this vessel might be thickened similar to the common thickening of the carotid artery in patients with TRH. Not all authors have been able to demonstrate a reduction in sympathetic muscle nerve activity after denervation [9] and others have failed to find a correlation between the level of neurohormones and a fall in blood pressure [7].

When assessed by ABPM, decline in blood pressure following RSD appears modest in most studies published so far despite all of them being just follow-up observations lacking a control group (Table 1). Noteworthy are the large discrepancies between the extent of blood pressure lowering determined by office measurement compared to ABPM in several studies. Zuern et al, for instance, found a decrease in systolic pressure of 32 mmHg when measured in the office whereas on ABPM the decline was an insignificant 7 mmHg

[12]. In the subjects described by Hering et al, the systolic blood pressure taken in the office decreased by 29 mmHg from 174 to 145 mmHg at 6 months while the mean systolic daytime pressure in ABPM remained completely unchanged at 160 mmHg [11].

■ Outlook

Whatever the final results of SYMPPLICITY HTN-3 will show, 2 facts have emerged from the current situation. New drugs or technical devices do have to be investigated not only in prospective randomized trials of sufficient statistical power but particularly by means of blinded evaluation. Furthermore, new devices should undergo the same rigorous examinations before regulatory approval that are mandatory for new drugs. If the definite evaluation of SYMPPLICITY 3 finds a subgroup in which blood pressure was lowered this would generate a new hypothesis which has to be proven in further trials. Anyway, a long period lies ahead of RSD until a benefit in reducing cardiovascular events in patients with TRH may be proven. In the meanwhile, the CORAL study might serve as a guide [18]. In this large randomized study, stenting of high-grade renal stenoses did not confer any benefit over conservative treatment but intensifying medical treatment was successful in lowering mean systolic blood pressure < 140 mmHg in both groups [18].

■ Conflict of Interest

The article contains the author's personal opinion. Conflicts of interest are denied.

Literatur / References:

1. SYMPPLICITY HTN U.S. trial program. <http://www.medtronic.com/symplifybptrial/>

2. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the

SYMPPLICITY HTN-3 Trial. Clin Cardiol 2012; 35: 528–35.

3. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903–9.

4. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
5. Strauch B, Petr  k O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the anti-hypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 2455–61.
6. Weber T, Zweiker R, Watschinger B, et al. Klinischer Einsatz der interventionellen renalen Sympathikusdenervierung: Empfehlungen der  sterreichischen Gesellschaft f r Hypertensiologie 2013. *J Hypertonie* 2013; 17 (3): 110–6.
7. Ezzahiti M, Moelker A, Friesema ECH, et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 135–41.
8. Persu A, Jin Y, Azizi M, et al.; on behalf of the European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOREd). Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 150–6.
9. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* 2012; 60: 1485–90.
10. Witkowski A, Prejbisz A, Florkczak 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.
11. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250–7.
12. Zuern CS, Rizas KD, Eick C, et al. Effects of renal sympathetic denervation on 24-hour blood pressure variability. *Front Physiol* 2012; 3: 134.
13. Prochnau D, Figulla HR, Surber R. Efficacy of renal denervation with a standard EP catheter in the 24-h ambulatory blood pressure monitoring-long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2012; 157: 447–8.
14. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2013; 62: 526–32.
15. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, et al. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: 335–9.
16. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Renal denervation in treatment resistant hypertension; NCT01687725. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1880–6.
17. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2013; 128: 132–40.
18. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al.; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.

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

Wir danken den Gutachtern 2013

H. Abrahamian, J. Auer, D. Brand, P. Fasching, R. Gmeiner, P. Grüner, M. Krebs, W. Lang, K. Lhotta, D. Magometschnigg, M. Pichler, R. Prager, A. Rosenkranz, C. S ly, C. Schnack, B. Watschinger, R. Wenzel

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 17

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  dem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem  dem, 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 V a 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.**



Durch meine Brille: Die neuen Guidelines sind unbrauchbar

J. Slany

Diese Meinung äußerte Dieter Magometschnigg kürzlich in einer Stellungnahme. Er bezog sich auf die Empfehlungen der ESH/ESC-Guidelines 2013 zur Blutdruckeinstellung. Er hat recht. Diese Guidelines verbreitern sich zunächst ausführlich über die Unsicherheit der Arztmessungen, die Labilität des Blutdrucks und empfehlen demgemäß zur Feststellung einer Hypertonie das 24-Stunden-Monitoring oder Selbstmessung. Geht es dann um die Behandlung und die Kontrolle der Therapie – brauchen ja auch manche Patienten –, beharren sie auf den Arztmessungen mit dem Hinweis, dass dafür die Evidenz des 24-Stunden-Monitorings und der Selbstmessung nicht ausreicht. Na schön, wie mache ich es dann, wenn ich meinen Patienten wie empfohlen auf $< 140/90$ mmHg (selbstverständlich gemäß Arztmessung) einstellen soll? Myers hat in zahlreichen Artikeln darauf hingewiesen, dass Ärzte in der Ordinationsroutine viel höhere Werte (10–30 mmHg systolisch) messen als Studienschwestern und diese wiederum höher, als es die Tageswerte im Langzeitmonitoring sind. In einer Substudie von HYVET betrug die mittlere Differenz der systolischen Werte zwischen Arztmessung und Tagesmittel im 24-Stunden-ABDM fast 40 mmHg und unter Berücksichtigung der Standardabweichung im Einzelfall sogar > 60 mmHg. Liest denn das keiner der Guidelineautoren? Soll ich, um ihren Empfehlungen Genüge zu tun, einfach 10 oder vielleicht besser 20 oder 30 oder sogar 40 mmHg von meinem Messwert in der Ordination abziehen? Ist wohl auch nicht evidenzbasiert. Was hätte meine Tochter zu Studienzeiten trefflich dazu gesagt? „Bleedsinn“.

Die Leitlinien der ÖGH von 2013 sind in dieser Hinsicht viel pragmatischer und empfehlen sehr wohl zur Entscheidung, ob eine medikamentöse Therapie begonnen oder ob die erreichte Einstellung modifiziert werden soll, die durchschnittlichen Werte von Selbstmessungen oder des 24-Stunden-ABDM. Zugegeben, das lässt etliche theoretische und praktische Fragen offen. Die theoretischen sind in der Schwäche der derzeitigen Datenlage begründet. Ob der Grenze zwischen normal und hyperten und somit dem Behandlungsrichtwert von

140/90 mmHg bei Arztmessung ein Wert von 135/85 oder, wie von manchen vorgeschlagen, eher von 130/80 mmHg bei Selbstmessung entspricht, ist keineswegs so klar, wie die Guidelines vorschlagen. Das bleibt bis auf weiteres Glaubenssache bzw. Ermessensbereich.

Die praktischen Probleme hingegen sind lösbar, wenngleich zugegeben nur mit Mühen. Überzeugen Sie sich bei Ihren Patienten, ob diese ein validiertes Selbstmessgerät verwenden? Sie wissen natürlich, welche Geräte validiert sind. Vergessen? Sie finden eine Übersicht auf www.dableducational.org oder www.hochdruckliga.de. Auch auf www.hochdruckliga.at gibt es entsprechende Listen. Ein CE-Zertifikat reicht jedenfalls nicht. Und lassen Sie sich von Zeit zu Zeit von Ihren Patienten vorzeigen, wie sie messen? Vertrauen Sie besser nicht darauf, dass Ihre Patienten zu den 10 % gehören, die keine Fehler bei der Selbstmessung machen.

Ein probates Mittel zur Feststellung, ob Ihr Patient richtig misst, ist die gleichzeitige Messung durch ihn und Sie oder Ihre Assistentin in der Ordination. Vorausgesetzt, Ihre Ordinationshilfe macht es richtig. Hand aufs Herz, wann haben Sie Ihr Aneroidmanometer zuletzt eichen lassen? Ein 2-Jahres-Intervall ist vorgeschrieben und sinnvoll. Sie messen mit einem automatischen Oszillometer? Wunderbar, aber ist es ein validiertes Gerät – siehe oben? Sie sind noch krimineller Besitzer und Benützer eines Quecksilbermanometers? Super, unbedingt behalten! Verstecken Sie es gut, wenn Ihre Ordination überprüft wird. Es benötigt keine Validierung, keine Eichung, keine Wartung, bestenfalls mal neue Schläuche. Und natürlich Ohren, die imstande sind, die Korotkoff-Töne zu hören.

Korrespondenzadresse:

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

Wer entscheidet, ob lebensbeendende Maßnahmen vorgenommen werden sollen, wenn keine verbindliche Patientenverfügung besteht?

M. Krumpschmid, M. Ploier

■ Einleitung

Aus einer höchstgerichtlichen Entscheidung ergibt sich, dass bei Vorliegen einer „beachtlichen Patientenverfügung“ weder dem bestellten Sachwalter noch dem behandelnden Arzt die alleinige Entscheidungsbefugnis zukommt, ob lebenserhaltende Maßnahmen beendet werden oder nicht. Vielmehr haben diese Personen eine konsensuale Lösung zu finden. Erfolgt eine solche nicht, so soll nach der Entscheidung des OGH der Lebenserhaltung der Vorrang gegeben werden. Keine Möglichkeit sieht das Höchstgericht jedoch, dass im Fall des Vorliegens einer beachtlichen Patientenverfügung das Gericht selbst eine Entscheidung trifft, ob bestimmte medizinische Maßnahmen fortzusetzen oder zu beenden sind.

■ Sachverhalt

Eine Patientin verfasste am 10.02.2004 (somit vor Inkrafttreten des PatientenverfügungsG am 01.06.2006) eine Patientenverfügung, die notariell beglaubigt wurde. Nach Inkrafttreten des Patientenverfügungsgesetzes verfasste die Patientin am 17.01.2007 eine weitere, von ihr teilweise eigenhändig geschriebene, jedoch nicht unterschriebene Patientenverfügung (PatV). Inhalt beider PatVs war, dass sie, wenn im Extremfall keine Aussicht auf Heilung bzw. die Wahrscheinlichkeit einer lebenslangen, schweren geistigen oder schweren körperlichen Behinderung besteht, unter keinen Umständen lebenserhaltenden Maßnahmen unterzogen werden möchte und unter anderem auch künstliche Ernährung ablehnt. In der im Jahr 2007 verfassten PatV gab es Vermerke der aufklärenden Ärztin sowie die Erklärung eines Notars, dass die Patientin über das Wesen einer verbindlichen Patientenverfügung und die jederzeitige Widerrufsmöglichkeit aufgeklärt wurde.

Mit rechtskräftigem Beschluss aus dem Jahr 2009 wurde der Ehemann der Patientin als Sachwalter bestellt. Aufgrund des Willens seiner Gattin und auf Grundlage der Patientenverfügungen brachte er einen Antrag auf Einholung eines ärztlichen Sachverständigengutachtens beim Pflegschaftsgericht ein, um eine Entscheidungsgrundlage dafür zu erhalten, ob die lebenserhaltenden Maßnahmen im Sinne des Willens seiner Ehefrau beendet oder fortgeführt werden sollten. Der Sachverständige sollte dabei insbesondere die Frage beantworten, ob bei der Patientin die Wahrscheinlichkeit einer lebenslangen, schweren geistigen oder körperlichen Behinderung bestehe. Sollte der Sachverständige zu diesem Ergebnis kommen, so wollte der Sachwalter die Einstellung der künstlichen Ernährung beantragen. Das psychiatrisch-neurologische Gutachten hatte das Ergebnis, dass sich bei der Patientin ein apallisches Syndrom als Folge einer Subarachnoidalblutung mit Ventrikeleinbruch bei vorbestehenden, multiplen zerebralen Aneurysmen finde und bei ihr mit an Sicherheit grenzender Wahrschein-

lichkeit eine lebenslange, schwere geistige Behinderung zu erwarten sei. Aufgrund der bestehenden Defizite im Rahmen des apallischen Syndroms (Verlust des Selbst- und Fremdbewusstseins, der Kommunikation und der Möglichkeit zur willkürlichen Bewegung) sei sie rundum auf Pflege und Versorgung durch fachkundige Personen angewiesen. Sowohl die kognitiven/geistigen als auch die körperlichen Defizite würden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auch in Zukunft bestehen bleiben.

Ihr Ehemann beantragte daher die pflegschaftsgerichtliche Genehmigung, den Abbruch der künstlichen Ernährung zu veranlassen.

■ Rechtliche Beurteilung

Jeder medizinische Eingriff stellt einen Eingriff in die körperliche Integrität dar und darf daher nur dann vorgenommen werden, wenn der Patient nach ordnungsgemäßer Aufklärung in den Eingriff eingewilligt hat. Ein Patient kann nur dann rechtswirksam in eine medizinische Behandlung einwilligen, wenn er einsichts-, urteils- und äuerungsfähig ist.

Wie ist nun aber vorzugehen, wenn ein Patient nicht fähig ist, entweder die Tragweite der medizinischen Behandlung zu erkennen oder sich zu dieser Behandlung selbst zu äußern, wie dies beispielsweise bei Bewusstlosigkeit der Fall sein kann? Hier gilt, dass eine vom Patienten verfasste Patientenverfügung maßgeblich ist oder ein bestellter Vorsorgebevollmächtigter zu entscheiden hat, ob eine Behandlung vorgenommen werden soll oder nicht. Liegt Gefahr in Verzug vor, wird die Einwilligung vermutet. Das bedeutet, dass weder der Erhalt einer Patientenverfügung noch die Einwilligung eines Sachwalters oder Vorsorgebevollmächtigten abgewartet werden muss.

Seit dem Patientenverfügungsgesetz im Jahr 2006 haben Patienten die Möglichkeit, im Voraus Entscheidungen über die Zulässigkeit von medizinischen Maßnahmen für einen Zeitpunkt zu treffen, zu dem sie nicht mehr einsichts- und urteilsfähig sind. Voraussetzung für die Errichtung einer Patientenverfügung ist, dass der Patient zum Zeitpunkt der Errichtung einsichts-, urteils- und äuerungsfähig ist.

Je nach dem Grad des Selbstbestimmungswillens des Patienten wird zwischen einer beachtlichen und verbindlichen PatV unterschieden.

Eine verbindliche PatV ist an etliche Formvorschriften gebunden. Sie gilt nur dann als verbindlich und bindet somit den behandelnden Arzt und alle weiteren, möglicherweise eingebundenen Personen, wie beispielsweise einen Sachwalter, wenn

sie alle Formerfordernisse erfüllt: Die abgelehnten medizinischen Behandlungen müssen so konkret benannt werden, dass für die behandelnden Ärzte kein Zweifel darüber besteht, welche Behandlungen vom Patienten verweigert werden. Bezeichnungen wie „lebenserhaltende Maßnahmen“ sind dabei zu allgemein – vielmehr müssen sämtliche konkrete Maßnahmen, die vom Patienten mit diesem Begriff gemeint sind, ausdrücklich beschrieben werden. Weiters bedarf es einer ausführlichen medizinischen Aufklärung, die im Vorhinein stattgefunden haben muss und von dem aufklärenden Arzt auch in der PatV schriftlich bestätigt werden muss – ebenso wie die Einsichts- und Urteilsfähigkeit zum Zeitpunkt der Verfassung der PatV. Zwingend ist, dass eine verbindliche PatV schriftlich unter Einhaltung der genannten Formerfordernisse errichtet werden muss. Es reicht nicht, seinen Willen lediglich auf einem selbst geschriebenen Zettel zu formulieren – es bedarf eines Notars, eines Rechtsanwalts oder eines rechtskundigen Mitarbeiters der Patientenvertretung. Aufgabe dieser rechtskundigen Personen ist es, einerseits die PatV gemeinsam mit dem Patienten zu errichten und diesen andererseits über die Konsequenzen aufzuklären, die damit verbunden sind. Auch dies muss in der PatV schriftlich bestätigt werden. Erschwerend ist auch, dass eine verbindliche PatV nur 5 Jahre gilt, sofern der Patient innerhalb dieses Zeitraums nicht seine Einsichts- und Urteilsfähigkeit verliert. Bleibt der Patient einsichts- und urteilsfähig, so muss die verbindliche PatV nach 5 Jahren – wiederum unter Einhaltung der genannten Formerfordernisse – erneuert werden. Der Gesetzgeber hat dazu ausgeführt, dass diese strengen und formalisierten Errichtungsbestimmungen, durch die der Patient gezwungen ist, sich intensiv mit dieser Thematik zu befassen, es rechtfertigen, dass durch eine verbindliche PatV sämtliche in die Behandlung involvierten Personen (Ärzte, Angehörige, Sachwalter etc.) des nicht mehr einsichts- und urteilsfähigen Patienten an dessen Verfügung und Willen gebunden sind. Dementsprechend gilt, dass bei Vorliegen einer verbindlichen PatV grundsätzlich kein Sachwalter in dieser Angelegenheit mehr erforderlich ist.

Werden diese Formerfordernisse nicht erfüllt, so sind derartige PatVs als „beachtliche PatV“ im Sinne des PatientenverfügungsG zu werten. Sämtliche in die Behandlung involvierte Personen – somit der behandelnde Arzt bzw. ein Sachwalter oder Angehörige – haben auch die beachtliche PatV ihrer Entscheidung insofern zugrunde zu legen, als sich aus dieser der „mutmaßliche Patientenwille“ ergibt. Der Arzt muss für die Einschätzung der Relevanz der PatV einen Vergleich dieser beachtlichen mit einer verbindlichen Patientenverfügung vornehmen, wobei gilt, dass einer beachtlichen Verfügung umso mehr Aufmerksamkeit zu schenken ist, je eher sie einer verbindlichen Patientenverfügung gleicht und je eindeutiger die ausgeschlossenen medizinischen Maßnahmen beschrieben sind. Für die beachtliche Verfügung gibt es weder eine Pflicht zur Erneuerung noch ist eine Gültigkeitsdauer geregelt. Sie stellt lediglich eine Orientierungshilfe für die Behandlung des Patienten dar, kann aber eine verbindliche Patientenverfügung nicht ersetzen.

Ist ein behandelnder Arzt mit einer Patientenverfügung konfrontiert, hegt aber Zweifel dahingehend, ob sie verbindlich ist, so hat er die Bestellung eines Sachwalters zu veranlassen. Wird nun aus Mangel an einer verbindlichen Patientenverfügung

ein Sachwalter bestellt, hat sich dieser auch an der Verfügung zu orientieren.

Angewendet auf den konkreten, eingangs geschilderten Sachverhalt ist der OGH zu folgendem Ergebnis gekommen: Beide errichteten PatVs wurden als beachtliche PatVs qualifiziert, da nicht alle Kriterien einer verbindlichen PatV erfüllt waren und insbesondere die im Jahr 2007 errichtete PatV keine Unterschrift aufwies. Das Fehlen einer Unterschrift in einer Patientenverfügung lässt Zweifel daran aufkommen, ob der Verfügende seinen Willen tatsächlich abschließend gebildet hat, so dass nicht von Gewissheit gesprochen werden kann.

Eindeutig sprach der OGH aus, dass es sich bei der „künstlichen Ernährung“, die mittels PEG-Sonde erfolgen sollte, jedenfalls um eine medizinische, somit ärztliche Behandlung handelt und dementsprechend auch im Rahmen einer PatV – anders als reine Pflegemaßnahmen – ausgeschlossen werden kann. Der OGH sprach aus, dass aufgrund des Vorliegens von beachtlichen PatVs ein Sachwalter zu bestellen war. Ein Sachwalter hat den medizinischen Status eines Patienten immer mit einem Arzt abzuklären, wobei hervorzuheben ist, dass es in der Verantwortung des Arztes liegt, zu beurteilen, inwiefern eine medizinische Behandlung erforderlich ist und welche Konsequenzen aus ihr resultieren. Grundsätzlich gilt, dass ein bestellter Sachwalter in wichtigen, die Person des Pflegebefohlenen betreffenden Angelegenheiten die Genehmigung des Gerichts einzuholen hat. Holt er solch eine Genehmigung nicht ein, sind getroffene Maßnahmen oder Vertretungshandlungen unzulässig und nicht wirksam, außer es liegt Gefahr in Verzug vor. Dies gilt auch bezüglich der Einwilligung des Sachverständigen selbst. § 8 Abs 3 KAKuG legt ausdrücklich fest, dass bei einer Behandlung, die so dringend erforderlich ist, dass durch den Aufschub, der mit der Einholung der Einwilligung verbunden wäre, das Leben des Patienten gefährdet werden würde oder mit der Gefahr einer schweren Schädigung der Gesundheit verbunden wäre, die Einwilligung nicht erforderlich ist.

Der OGH hatte sich gegenständlich auch mit der Frage zu beschäftigen, ob ein Sachwalter die Entscheidung auf Abbruch der lebenserhaltenden medizinischen Maßnahmen unter Berücksichtigung einer vorliegenden (beachtlichen) PatV treffen kann oder dafür die pflegschaftsgerichtliche Genehmigung benötigt. Werden lebenserhaltende medizinische Maßnahmen abgebrochen, so handelt es sich um den intensivsten Eingriff in das Grundrecht auf Leben. Nach ständiger Rechtsprechung des Verfassungsgerichtshofs bedarf daher eine Regelung, aus der die staatliche Mitwirkung an einer auf die Lebensbeendigung eines Menschen gerichteten Maßnahme abgeleitet werden soll, besonders hohen und deutlichen gesetzlichen Ermächtigungen. Der OGH verneinte, dass eine solche gesetzliche Ermächtigung – die Entscheidung, ob lebenserhaltende Maßnahmen weitergeführt oder beendet werden sollen – in der österreichischen Rechtsordnung an ein Pflegschaftsgericht *ex lege* übertragen worden ist und daher eine solche Entscheidung nicht vom Pflegschaftsgericht getroffen werden kann.

Der OGH dazu wörtlich: „Dies führt zum Ergebnis, dass ein durch gerichtliche Verantwortung begleiteter, auf Beendigung des Lebens durch die Abschaltung der lebenserhaltenden Sys-

teme gerichteter Entscheidungsprozess im Rahmen des medizinischen Behandlungsvertrags weder durch die österreichische Rechtsordnung noch durch Rechtsanalogie zur Verfügung gestellt wird. Es bleibt daher bei den aus dem Behandlungsvertrag mangels gerichtlicher Entscheidungsbefugnis bestehenden, grundsätzlich auf Erhaltung des Lebens gerichteten ärztlichen Verpflichtungen.“ Sowie weiters: „Weder dem Sachwalter noch dem behandelnden Arzt kommt in diesem Fall die alleinige Entscheidungsbefugnis zu. Vielmehr haben sie unter Beachtung der beachtlichen Patientenverfügung über die weitere Vorgehensweise konsensual zu befinden. Ist nur einer von ihnen für die Lebenserhaltung, hat diese Vorrang. Eine Entscheidungsbefugnis des Gerichts besteht nicht.“

Zusammenfassend ergibt sich somit, dass sowohl der Sachwalter als auch der behandelnde Arzt auf die Persönlichkeit

des Patienten Rücksicht zu nehmen haben. Das bedeutet somit auch, dass sie eine beachtliche Patientenverfügung in ihre Entscheidungen mit einzubeziehen haben.

Für die ärztliche Praxis bedeutet das somit, dass mehr denn je gefragt ist, sich mit dem „mutmaßlichen Patientenwillen“ bei Vorliegen einer beachtlichen PatV auseinanderzusetzen und mit den Angehörigen bzw. dem bestellten Sachwalter gemeinsam eine konsensuale Lösung zu finden.

Korrespondenzadresse:

RA Dr. Monika Ploier
Kanzlei CMS Reich-Rohrwig Hainz – Rechtsanwälte GmbH
A-1010 Wien
Gauermannsgasse 2
E-Mail: monika.ploier@cms-rrh.com

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

www.hochdruckliga.at

Chief Editor:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/hypertonie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Irene Schinnerl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

Der **Basiskurs Hypertonie** findet am 16. und 17. Mai 2014 im Hotel Oberndorfer, Attersee, statt. Die Teilnahme kann für den Erwerb des Hochdruckdiploms der ÖGH angerechnet werden.

Die **Gemeinsame Jahrestagung** der Österreichischen Gesellschaften für Hypertensiologie und Nephrologie findet vom 18.–20.09.2014 im Congress Baden unter dem Motto „Niere – Herz – Musik“ statt. Die Einreichung von Abstracts von Originalarbeiten ist bis zum 30.06.2014 über die Homepage der Gesellschaft möglich. Alle Informationen inklusive Abstrakteinreichung unter <http://www.oeghn-2014.at>

Die Anmeldung zu allen Veranstaltungen kann über die Homepage der ÖGH www.hochdruckliga.at erfolgen.



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

■ Werner-Klein-Forschungsstipendium

Die ÖGH vergibt auch 2014 im ehrenden Andenken an Herrn Prof. Dr. Werner Klein, Gründungs- und langjähriges Vorstandsmitglied, ein Forschungsförderungsstipendium in Höhe von € 10.000,-.

Die Ausschreibung erfolgt auf Beschluss des Vorstandes.

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

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

Der Antrag ist formlos zu stellen und per E-Mail oder elektronischem Speichermedium an **Herrn Prof. Dr. Bruno Watschinger** (bruno.watschinger@meduniwien.ac.at), Präsident der ÖGH, zu richten. Begleitende Publikationen sind bevorzugt als PDF- oder Word-Datei zu schicken. Ein Curriculum vitae und eine Publikationsliste sind dem Antrag beizufügen. Ebenso ist eine Erklärung anzufügen, ob für das Projekt um weitere Förderungen angesucht wurde. **Einsendeschluss ist der 31. Mai 2014.**

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

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

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



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

■ Best Abstract Preis der ÖGH 2014

Die Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie hat beschlossen, im Rahmen der heurigen Jahrestagung in Baden das beste, für den Kongress eingereichte Abstract zu prämiieren. Die Bewertung und die Verleihung erfolgt im Rahmen der Jahrestagung. Details dazu demnächst auf der Homepage.



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

■ Sind Sie schon Mitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie?

Unterstützen Sie uns, damit wir Sie unterstützen können – werden Sie Mitglied der Österreichischen Hochdruckliga (= Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie). Für € 30,- pro Jahr fördern Sie die politische Arbeit und die wissenschaftliche Forschung rund um das Thema arterielle Hypertonie und nehmen am aktuellen Wissensaustausch herausragender Hypertonieexperten teil. Nützen Sie den Link zur Anmeldung: <http://www.hochdruckliga.at/index.php/component/content/article?id=6>



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

UPDATE REFRESHER KONGRESS 2014

ALLGEMEINMEDIZIN	UPDATE REFRESHER	07. – 10. Mai 2014
INNERE MEDIZIN	UPDATE REFRESHER	06. – 10. Mai 2014
DIABETES	UPDATE REFRESHER	06. – 07. Mai 2014
RHEUMATOLOGIE	UPDATE REFRESHER	08. – 09. Mai 2014
EKG KURS	UPDATE REFRESHER	10. Mai 2014

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



Hypertension News-Screen

J. Slany

■ Effects of Immediate Blood Pressure Reduction on Death and Major Disability in Patients With Acute Ischemic Stroke: The CATIS Randomized Clinical Trial

He J, et al. JAMA 2014; 311: 479–89.

Abstract

Importance: Although the benefit of reducing blood pressure for primary and secondary prevention of stroke has been established, the effect of antihypertensive treatment in patients with acute ischemic stroke is uncertain.

Objective: To evaluate whether immediate blood pressure reduction in patients with acute ischemic stroke would reduce death and major disability at 14 days or hospital discharge.

Design, Setting, and Participants: The China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke, a single-blind, blinded end-points randomized clinical trial, conducted among 4071 patients with nonthrombolysed ischemic stroke within 48 hours of onset and elevated systolic blood pressure. Patients were recruited from 26 hospitals across China between August 2009 and May 2013.

Interventions: Patients ($n = 2038$) were randomly assigned to receive antihypertensive treatment (aimed at lowering systolic blood pressure by 10 % to 25 % within the first 24 hours after randomization, achieving blood pressure less than 140/90 mmHg within 7 days, and maintaining this level during hospitalization) or to discontinue all antihypertensive medications (control) during hospitalization ($n = 2033$).

Main Outcomes and Measures: Primary outcome was a combination of death and major disability (modified Rankin Scale score ≥ 3) at 14 days or hospital discharge.

Results: Mean systolic blood pressure was reduced from 166.7 mmHg to 144.7 mmHg (-12.7 %) within 24 hours in the antihypertensive treatment group and from 165.6 mmHg to 152.9 mmHg (-7.2 %) in the control group within 24 hours after randomization (difference, -5.5 % [95-% CI, -4.9 to -6.1 %]; absolute difference, -9.1 mmHg [95-% CI, -10.2 to -8.1]; $P < 0.001$). Mean systolic blood pressure was 137.3 mmHg in the antihypertensive treatment group and 146.5 mmHg in the control group at day 7 after randomization (difference, -9.3 mmHg [95-% CI, -10.1 to -8.4]; $P < 0.001$). The primary outcome did not differ between treatment groups (683 events [antihypertensive treatment] vs 681 events [control]; odds ratio, 1.00 [95-% CI, 0.88 to 1.14]; $P = 0.98$) at 14 days or hospital discharge. The secondary composite outcome of death and major disability at 3-month posttreatment follow-up did not differ between treatment groups (500 events [antihypertensive treatment] vs 502 events [control]; odds ratio, 0.99 [95-% CI, 0.86 to 1.15]; $P = 0.93$).

Conclusion and Relevance: Among patients with acute ischemic stroke, blood pressure reduction with antihypertensive medications, compared with the absence of hypertensive medication, did not reduce the likelihood of death and major disability at 14 days or hospital discharge.

Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT01840072.

Drucksenkung im akuten Stadium eines ischämischen Schlaganfalls nicht indiziert

In der CATIS-Studie (The China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke) wurden 4071 Patienten mit einem akuten ischämischen Insult innerhalb von 48 Stunden seit Symptombeginn zu einer Blutdrucksenkung (2038) oder Absetzen einer antihypertensiven Behandlung (2033) randomisiert. Das Studiendesign war einfachblind mit verblinder Endpunktbeurteilung. Nach 24 Stunden war der systolische Blutdruck (sBD) von 166,7 auf 144,7 bzw. von 165,6 auf 152,9 mmHg abgesunken. Sieben Tage nach Randomisierung betrug der sBD 137,3 bzw. 146,5 mmHg. Weder im primären Endpunkt (Tod oder wesentliche Behinderung nach 14 Tagen bzw. Spitalsentlassung) noch im sekundären Endpunkt (Tod oder Behinderung nach 3 Monaten) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede.

Somit wurde ein weiterer, in Hinblick auf den großen Umfang der Studie besonders überzeugender Hinweis dafür erbracht, dass akute Blutdrucksenkung im Stadium eines frischen ischämischen Insults nutzlos, wenngleich im beschriebenen Ausmaß gefahrlos ist. Zu beachten ist, dass Patienten mit BD > 220 und/oder > 120 mmHg, akutem Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris, schwerer Herzinsuffizienz, Aortendissektion, tiefem Koma, Vorhofflimmern und Lysetherapie ausgeschlossen wurden.

■ Adherence to Antihypertensive Therapy Prior to the First Presentation of Stroke in Hypertensive Adults: Population-Based Study

Herttua K, et al. Eur Heart J 2013; 34: 2933–9.

Abstract

Aims: Antihypertensive drug therapy is a major strategy of stroke prevention among hypertensive patients. The aim of this study was to estimate the excess risk of stroke associated with non-adherence to antihypertensive drug therapy among hypertensive patients.

Methods and Results: We conducted a population-based study using records from Finnish national registers for 1

January 1995 to 31 December 2007. Of the 73,527 hypertensive patients aged 30 years or older and without pre-existing stroke or cardiovascular disease, 2144 died from stroke and 24,560 were hospitalized due to stroke during the follow-up. At the 2- and 10-year follow-up after the start of continuous antihypertensive medication, non-adherent patients had 3.81 (95%-confidence interval [CI] 2.85–5.10) and 3.01 (95%-CI: 2.37–3.83) times higher odds of stroke death when compared with the adherent patients. The corresponding odds ratio (OR) for stroke hospitalization was 2.74 (95%-CI: 2.35–3.20) at Year 2 and 1.71 (95%-CI: 1.49–1.96) at Year 10. In the stroke-event year, the ORs were higher, 5.68 (95%-CI: 5.05–6.39) for stroke death and 1.87 (95%-CI: 1.72–2.03) for hospitalization. Among those using agents acting on the renin-angiotensin system combined with diuretics or β -blockers, these ORs were 7.49 (95%-CI: 5.62–9.98) and 3.91 (95%-CI: 3.23–4.75), respectively. The associations between non-adherence and stroke followed a dose-response pattern – the poorer the adherence, the greater the risk of death and hospitalization due to stroke.

Conclusion: These data suggest that poor adherence to antihypertensive therapy substantially increases near- and long-term risk of stroke among hypertensive patients.

Hohes Schlaganfallrisiko bei schlechter Medikamentenadhärenz

In einer Populationsstudie an > 73.000 Hypertonikern des Finnischen Nationalregisters wurde zwischen 1995 und 2007 aufgrund der Verschreibungshäufigkeit die Medikamentenadhärenz in jedem einzelnen Jahr festgestellt. Inkludiert wurden nur Personen > 30 Jahre ohne vorangegangenen Schlaganfall oder kardiovaskuläre Erkrankung. Im Beobachtungszeitraum wurden 2144 tödliche Schlaganfälle und 24.560 Spitalsaufnahmen wegen Schlaganfall registriert. Das Risiko, an einem Schlaganfall zu versterben, war während des gesamten Verlaufs für Patienten mit schlechter Adhärenz (Rezepteinlösung < 80 % der erforderlichen) etwa 3× so hoch wie bei Personen mit guter Adhärenz, Hospitalisierungen wegen Insult etwa doppelt so häufig. Das Risiko war stärker erhöht – 6-fach, wenn die Adhärenz im Jahr des Ereignisses schlecht war und wenn die Adhärenz < 30 % lag.

Die Studie macht deutlich, dass die Verbesserung der Einnahmetreue ein Hauptanliegen der ärztlichen Betreuung von Hochdruckkranken sein sollte.

■ Blood-Pressure Targets in Patients with Recent Lacunar Stroke: The SPS3 Randomised Trial

SPS3 Study Group. *Lancet* 2013; 382: 507–15.

Abstract

Background: Lowering of blood pressure prevents stroke but optimum target levels to prevent recurrent stroke are unknown. We investigated the effects of different blood-

pressure targets on the rate of recurrent stroke in patients with recent lacunar stroke.

Methods: In this randomised open-label trial, eligible patients lived in North America, Latin America, and Spain and had recent, MRI-defined symptomatic lacunar infarctions. Patients were recruited between March, 2003, and April, 2011, and randomly assigned, according to a two-by-two multifactorial design, to a systolic-blood-pressure target of 130–149 mmHg or less than 130 mmHg. The primary endpoint was reduction in all stroke (including ischaemic strokes and intracranial haemorrhages). Analysis was done by intention to treat. This study is registered with Clinical Trials.gov, number NCT 00059306.

Findings: 3020 enrolled patients, 1519 in the higher-target group and 1501 in the lower-target group, were followed up for a mean of 3.7 (SD 2.0) years. Mean age was 63 (SD 11) years. After 1 year, mean systolic blood pressure was 138 mmHg (95%-CI 137–139) in the higher-target group and 127 mmHg (95%-CI 126–128) in the lower-target group. Non-significant rate reductions were seen for all stroke (hazard ratio 0.81, 95%-CI 0.64–1.03, $p = 0.08$), disabling or fatal stroke (0.81, 0.53–1.23, $p = 0.32$), and the composite outcome of myocardial infarction or vascular death (0.84, 0.68–1.04, $p = 0.32$) with the lower target. The rate of intracerebral haemorrhage was reduced significantly (0.37, 0.15–0.95, $p = 0.03$). Treatment-related serious adverse events were infrequent.

Interpretation: Although the reduction in stroke was not significant, our results support that in patients with recent lacunar stroke, the use of a systolic-blood-pressure target of less than 130 mmHg is likely to be beneficial.

Funding: National Institutes of Health-National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS).

Blutdruckziel nach Insult < 130 mmHg

Die SPS3-Studie ist die erste, prospektiv randomisierte Studie nach Insult, in der Patienten zu unterschiedlichen Drucksenkungen randomisiert wurden: zu systolischen Zielwerten von 130–150 ($n = 1520$) oder < 130 mmHg. Inkludiert wurden 3020 Patienten (Alter 63 ± 10 Jahre, 75 % mit Hypertonieanamnese, 36 % Diabetes, 11 % KHK) nach einem MR-gesicherten lakunären Insult, der im Mittel 62 Tage zurücklag. Die Patienten wurden im Mittel 3,7 Jahre nachbeobachtet. Die nach einem Jahr erreichten Druckwerte betrugen 138 bzw. 127 mmHg. 348 größere kardiovaskuläre Ereignisse traten auf, davon 277 Rezidivinsulte. Die Rate an Todesfällen und Herzinfarkten war in beiden Gruppen gleich, Schlaganfälle traten in der Gruppe mit tieferem Blutdruck um 19 % nicht signifikant seltener auf ($p = 0,08$), die Reduktion von intrazerebralen Blutungen war signifikant ($p = 0,03$). Die Rate an Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich.

Die Studie bestätigt an einem relativ großen Kollektiv erstmals prospektiv, was in *Post-hoc*-Analysen früherer Trials gezeigt wurde, nämlich einen Trend zu Reduktion von Rezidivinsulten bei Drucksenkung < 130 mmHg systolisch. Da viele der betroffenen Patienten auch eine KHK (nicht im gegenständlichen Kollektiv!) haben, bei denen eine Drucksenkung < 120 mmHg systolisch die Mortalität erhöhen kann, ist eine besonders sorgfältige Blutdruckeinstellung angesagt,

falls man sich zu einer stärkeren Drucksenkung entschließen sollte.

■ Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis

Cooper CJ, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.

Abstract

Background: Atherosclerotic renal-artery stenosis is a common problem in the elderly. Despite two randomized trials that did not show a benefit of renal-artery stenting with respect to kidney function, the usefulness of stenting for the prevention of major adverse renal and cardiovascular events is uncertain.

Methods: We randomly assigned 947 participants who had atherosclerotic renal-artery stenosis and either systolic hypertension while taking two or more antihypertensive drugs or chronic kidney disease to medical therapy plus renal-artery stenting or medical therapy alone. Participants were followed for the occurrence of adverse cardiovascular and renal events (a composite end point of death from cardiovascular or renal causes, myocardial infarction, stroke, hospitalization for congestive heart failure, progressive renal insufficiency, or the need for renal-replacement therapy).

Results: Over a median follow-up period of 43 months (interquartile range, 31–55), the rate of the primary composite end point did not differ significantly between participants who underwent stenting in addition to receiving medical therapy and those who received medical therapy alone (35.1 % and 35.8 %, respectively; hazard ratio with stenting, 0.94; 95-% confidence interval [CI], 0.76–1.17; $P = 0.58$). There were also no significant differences between the treatment groups in the rates of the individual components of the primary end point or in all-cause mortality. During follow-up, there was a consistent modest difference

in systolic blood pressure favoring the stent group (-2.3 mmHg; 95-% CI, -4.4 to -0.2 ; $P = 0.03$).

Conclusions: Renal-artery stenting did not confer a significant benefit with respect to the prevention of clinical events when added to comprehensive, multifactorial medical therapy in people with atherosclerotic renal-artery stenosis and hypertension or chronic kidney disease. (Funded by the National Heart, Lung and Blood Institute and others; ClinicalTrials.gov number, NCT00081731.).

Intervention bei Nierenarterienstenose nützt nichts

In der CORAL-Studie wurden 947 ältere Patienten (median 69 Jahre) mit arteriosklerotischer Nierenarterienstenose (Stenose 60 bis < 100 % Gefäßdurchmesser) und Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz (aber Serum-Kreatinin < 4 mg/dl) zu Stentung und intensiver Medikation oder nur intensiver Medikation randomisiert. Nach einem medianen Follow-up von 43 Monaten waren alle relevanten Endpunkte in beiden Gruppen identisch, es gab keinerlei statistisch signifikante Differenzen. Hervorzuheben ist, dass in beiden Gruppen die antihypertensive Therapie intensiviert wurde, sodass der systolische Anfangsblutdruck von 150 mmHg zu Studienende in der Stentgruppe um 16,6 und in der Kontrollgruppe um 15,6 mmHg gesunken war.

Die Studie zeigt einmal mehr an einem großen Kollektiv die Nutzlosigkeit einer Stentung von Nierenarterienstenosen – auch von solchen > 80 %! Hervorzuheben ist, dass offenbar bei den meisten Patienten mit arteriosklerotischer Nierenarterienstenose durch Intensivierung der Medikation der Blutdruck befriedigend gesenkt werden kann.

Korrespondenzadresse:

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

Hypertension News-Screen

T. Weber

■ Destiffening Effect of Valsartan and Atenolol: Influence of Heart Rate and Blood Pressure

Boutouyrie P, et al. *J Hypertens* 2014; 32: 108–14.

Abstract

Objective: We investigated data in 373 patients from the EXPLOR trial to determine the influence of heart rate (HR) and blood pressure (BP) on aortic stiffness in response to beta-blockade or angiotensin 2 type 1 receptor antagonism, administered during 24 weeks.

Methods: Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) was measured with applanation tonometry (Sphygmocor) after 8 (W8) and 24 weeks (W24) of treatment by the single-pill combination valsartan-amlodipine (80/5 mg, then 160/10 mg) or an atenolol-amlodipine combination (50/5 mg, then 100/10 mg) in a prospective, randomized, parallel-groups multicenter trial with PROBE design. Drugs were up-titrated at W8. We analyzed the changes in PWV in relation with the changes in BP and HR, and major covariates, using mixed models in each treatment arm.

Results: The unadjusted reductions in mean BP and PWV were not significantly different between groups. HR was significantly reduced in the atenolol group, but not in the

valsartan group. After adjustment on BP and HR, PWV significantly decreased with valsartan (-0.37 m/s [-0.70 to -0.08] at W8 and -0.43 [-0.76 to -0.10] m/s at W24), whereas no significant change was observed after atenolol (-0.16 m/s [-0.49 to 0.17] at W8 and -0.05 [-0.35 to 0.44] m/s at W24).

Conclusion: These findings suggest that the reduction in PWV observed after atenolol could be explained by changes in BP and HR, whereas in patients treated by valsartan, about half of the decrease in aortic stiffness was BP-independent.

373 Patienten mittleren Alters mit arterieller Hypertonie, die unter 5 mg Amlodipin täglich nicht ausreichend kontrolliert war (Blutdruck initial 152/89 mmHg), erhielten über 24 Wochen randomisiert entweder eine Kombination aus Atenolol und Amlodipin (50/5 mg, dann 100/10 mg) oder aus Valsartan und Amlodipin (80/5 mg, dann 160/10 mg), wobei die Dosissteigerung nach 8 Wochen erfolgte. Am Beginn, nach 8 Wochen und nach 24 Wochen wurden Brachialis-Blutdruck, Herzfrequenz und Karotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit gemessen. Letztere betrug initial 10,0 m/Sek. in der Valsartan-Gruppe und 9,5 m/Sek. in der Atenolol-Gruppe. Die nichtadjustierten Ergebnisse nach 8 und 24 Wochen zeigten eine vergleichbare Abnahme von mittlerem Blutdruck (10,3 mmHg nach 8 Wochen, 12,3 mmHg nach 24 Wochen) und Pulswellengeschwindigkeit (0,77 m/Sek. unter Atenolol, 0,9 m/Sek. unter Valsartan nach 24 Wochen) in beiden Behandlungsgruppen sowie eine Abnahme der Herzfrequenz nur in der Atenolol-Gruppe. Multivariable Modelle unter Einbeziehung von Herzfrequenz und Blutdruck ergaben, dass die Pulswellengeschwindigkeit nur in der Valsartan-Gruppe unabhängig von Herzfrequenz und Blutdruck signifikant abnahm (um 0,37 m/Sek. nach 8 Wochen und um 0,43 m/Sek. nach 24 Wochen), während die Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit in der Atenolol-Gruppe durch die Abnahme von Blutdruck und Herzfrequenz erklärt werden konnte. Etwa die Hälfte des Effekts des RAAS-Blockers auf die Pulswellengeschwindigkeit war somit blutdruckunabhängig.

Kommentar

Die vorliegende Studie ist aus mehreren Gründen interessant: Wir wissen mittlerweile recht gut, dass zunehmende Gefäßsteifigkeit, gemessen als Karotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit, ein wichtiger unabhängiger Risikomarker bei Hypertonie im Sinne eines Endorganschadens ist. Aus diesem Grund wurden die Karotis-Femoralis- sowie die aortale Pulswellengeschwindigkeit ja in die neuen Empfehlungen der Österreichischen Hochdruckliga aufgenommen. Auch die Messung ist mittlerweile gut standardisiert und in jeder Arztpraxis durchführbar, ebenso existieren valide Normwerte. Die medikamentöse Behandlung der erhöhten Gefäßsteifigkeit (Pulswellengeschwindigkeit) ist demgegenüber noch nicht so klar: Als erster Schritt ist sicher eine Normalisierung des Blutdrucks *per se* zu nennen, da jegliche Blutdruckerhöhung aufgrund der physikalischen Gegebenheiten zu einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit führt (bei höherem Blutdruck werden zusätzlich zu den elastischen Fasern der Media – Elastin – auch die strafferen Kollagenfasern rekrutiert und die Aorta dadurch steifer). Die Autoren der vorliegenden Arbeit haben

bereits früher Hinweise dafür gefunden, dass eine langdauernde hochdosierte Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems sich besonders günstig auf die Gefäßsteifigkeit auswirkt [1], es werden antifibrotische Effekte postuliert. Für strukturelle Änderungen in der Aortenwand ist aber sicherlich ein längeres Zeitintervall erforderlich. Die vorliegende retrospektive Auswertung erlaubt nun die Hypothese, dass auch eine relativ kurzdauernde RAAS-Hemmung günstige blutdruckunabhängige Effekte auf die Gefäßsteifigkeit haben könnte. Aufgrund der Tatsache, dass diese Effekte schon nach 8 Wochen praktisch in vollem Ausmaß nachweisbar waren, ist sicherlich von funktionellen Wirkungen der RAAS-Blockade auszugehen. Interessant ist aber auch die Wirkung des Betablockers Atenolol. Dieser ist ja aufgrund der ungünstigen klinischen Effekte im Vergleich zu RAAS-Hemmern (z. B. LIFE-Studie), die vermutlich durch die geringere Wirkung auf den zentralen Blutdruck zu erklären sind, in den vergangenen Jahren zunehmend kritisch betrachtet worden. Auf der anderen Seite ist eine niedrigere Herzfrequenz *per se* prognostisch eher günstig. In der vorliegenden Studie ist die Senkung der Pulswellengeschwindigkeit durch Atenolol – isoliert betrachtet – genauso gut wie die durch Valsartan (für den Effekt nach 8 Wochen Studiendauer kann Amlodipin, das ja in gleicher Dosis wie vor der Randomisierung weitergegeben wurde, vernachlässigt werden). Der Effekt auf die Pulswellengeschwindigkeit kann nun statistisch durch die Blutdrucksenkung (nicht weiter überraschend), aber auch durch die Senkung der Herzfrequenz erklärt werden und ist unter Atenolol auch proportional zu dieser. In der Tat haben frühere Studien mit Schrittmacherpatienten eine akute Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit bei schrittmacherinduzierter Steigerung der Herzfrequenz (ohne Blutdrucksteigerung) gezeigt. Dies wird meist durch die visco-elastischen Eigenschaften der Aortenwand erklärt. Langfristige Effekte sind ebenso zu erwarten: Eine niedrigere Herzfrequenz (bei gleichem Pulsdruck) bedeutet weniger pulsatilen Stress für die Aorta (weniger Dehnungszyklen) und dadurch eine langsamere mechanische Abnutzung der elastischen Fasern.

Als wesentliche Einschränkung der Arbeit ist das *Post-hoc*-Design zu nennen. Dies bedeutet, dass alle Ergebnisse nur als hypothesengenerierend und nicht als beweisend zu bewerten sind.

Literatur:

1. Ong KT, Delorme S, Pannier B, et al.; on behalf of the investigators. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive

treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertens 2011; 29: 1034–42.

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-weg.at

Leserbrief

**Die abgedruckten Leserbriefe müssen sich nicht mit den Ansichten der Redaktion decken.
Die Redaktion behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.**

Sie haben im Journal für Hypertonie 2008; 12 (4): 13–20 die Standards der Arzt- und Selbstmessung beschrieben. Ich erlaube mir, Sie zu fragen, ob ich Ihre Angaben richtig verstanden habe. Sie empfehlen eine Wiederholung der Messung nach 1–2 Minuten, während mir bisher alle Ärzte gesagt haben, eine zweite Messung sollte frühestens nach 5–10 Minuten durchgeführt werden. Völlig neu ist mir die Angabe: „Bei erheblichen Unterschieden zwischen den Werten soll ein drittes Mal gemessen werden und aus den beiden ähnlichen Werten das Mittel genommen werden“.

Meine vom Internisten verordnete Messprozedur ist, den ersten Messwert nach dem Aufstehen, der fast immer der tageshöchste ist, als maßgeblich anzusehen. Zur Kontrolle wird nur eine – fast immer niedrigere – Nachmittagsmessung verlangt. Ich bin 78 Jahre alt und nehme seit etwa 10 Jahren Atacand mit oder ohne Diuretikum.

Wenn ich die Prozedur meines Internisten befolge, bin ich nach den Frühwerten meistens ein mittlerer Hypertonyker (systolisch bis zu 160 mmHg), wenn ich Ihre Anleitung befolge, jedoch pumperlgesund!

Im Nachhinein betrachtet fühle ich mich ohnehin als Opfer des Weißkitteleffekts, denn mein praktischer Arzt hat mich damals aufgrund einer einzigen Messung von 150/100 mmHg in die Reihe der Hypertonyker eingewiesen.

Sind jetzt alle folgenden Vorgangsweisen für das gewählte Beispiel demnach akzeptabel? Nach Ihrer Variante (Erka Anaeroidgerät mit eingebautem Stethoskop):

Frühwert 140/90 mmHg

Nach 2 Minuten 120/80 mmHg

Nach 4 Minuten 130/90 mmHg

Das Mittel aus den beiden „ähnlichen Werten“ beträgt also 125/85 mmHg.

Nach einer Variante aus www.poweroverpressure.com/de/diagnose: „Es sollten mindestens 2 Messungen in Intervallen nicht unter 1 Minute durchgeführt werden. Der durchschnittliche Messwert gilt als der Blutdruck des Patienten, es sei denn der Unterschied zwischen den Messungen ist höher als 5 mmHg. In diesem Fall sollten ein bis zwei weitere Messungen durchgeführt werden und der Durchschnittswert aus allen Messungen berechnet werden. Für obiges Beispiel wären das 130/90 mm Hg (aufgerundet)“.

Variante aus www.dr-walser.ch/menu/html: „Nach dem Erwachen aufsitzen und mit einem Oberarmgerät messen. Gleich 3 × hintereinander messen und nur den nied-

rigsten davon notieren“. Für obiges Beispiel wäre das 120/80 mmHg. Variante meines Internisten für obiges Beispiel: 140/90 mmHg.

Dass sich nun jeder Patient das für ihn günstigste Auswertungsverfahren aussuchen kann, finde ich als logisch erzogener Techniker falsch. Diese Vorgehensweise würde für mich die erfreuliche Konsequenz haben, dass ich wahrscheinlich kein Atacand mehr nehmen müsste, weswegen ich um einen ganz kurzen Kommentar dazu bitte. Ich bedanke mich im Voraus dafür!

*Mit freundlichen Grüßen,
DI Dr. G. L.*

Sehr geehrter Herr DI Dr. L.,

ich habe mich über Ihr Schreiben herzlich gefreut. Sie haben den Finger auf einen wunden Punkt der Blutdruckmessung und Interpretation der Werte gelegt.

Als wir, die Vertreter der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH), neue Leitlinien zur Blutdruckmessung erstellt haben, waren wir mit einer Vielzahl an Vorgaben in der internationalen Literatur – die ja auch Ihnen auf unterschiedlichen Websites begegnet ist – konfrontiert und haben uns in Hinblick auf Blutdruckvariabilität, Plausibilität und Mess- (-un-) genauigkeit zu dem von uns empfohlenen Vorgehen entschieden. Wichtig für die Messung ist, dass man vorher ca. 5 Minuten ruhig auf einem Sessel sitzt, die Manschette fest in Herzniveau (= Mitte des Oberarms) angelegt ist und während der Messung der Arm auf einer Unterlage (Tisch) ruht, man entspannt ist und weder vom Druck auf der Blase noch von Horrornachrichten aus dem Radio geplagt wird.

Aufgrund neuer Forschungsergebnisse empfehlen wir jetzt für die Diagnose, ob man an Hypertonie leidet, 2× täglich morgens und abends (muss nicht gleich nach dem Aufwachen sein, aber eher vor dem Frühstück bzw. dem Abendessen) jeweils 2× zu messen. Den Messintervallen hat man früher zu viel Bedeutung zugemessen, 1 Minute genügt, 5–10 Minuten sind nicht praktikabel. Ob man ein drittes Mal misst, wenn die ersten beiden Werte sehr verschieden ausfallen, ist nur dann wichtig, wenn einer der beiden Werte deutlich (wie viel immer das ist, die Angaben darüber sind sehr unterschiedlich) aus dem üblichen Rahmen fällt, ansonsten sollte man sich nicht an einzelnen Doppelmessungen orientieren sondern an Durchschnittswerten aus vielen Messungen, wobei wir von der früheren Forderung, dass für die Diagnose ei-

nes normalen Blutdrucks nicht mehr als 7 aus 30 Messungen > 135/85 mmHg liegen sollten, abgerückt sind. Wenn Ihr Durchschnittswert aus ca. 20–30 Messungen < 135/85 liegt, ist alles bestens.

Was das Absetzen von Atacand betrifft, können Sie es ohne Weiteres probieren. Wahrscheinlich wird der Blutdruck sehr rasch deutlich ansteigen, manchmal dauert es allerdings auch Wochen oder Monate. Wenn Sie Ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren und im Falle eines Wiederanstiegs die Medikation wieder einnehmen, kann nichts passieren. Schlaganfall und andere Hochdruckkomplikationen sind so gut wie immer

Folge nicht kurzfristig, sondern langfristig erhöhter Druckwerte.

Zuletzt noch ein Hinweis: Medizin ist notgedrungen immer ungenauer als Technik, weil unsere „Wissenschaft“ sich nicht mit Feststoffen, sondern äußerst sensiblen biologischen Systemen beschäftigt; darüber hinaus leben wir mit sich ständig ändernden Erkenntnissen; was gestern als Wahrheit galt, ist heute vielleicht schon Irrtum.

Jörg Slany
joerg@slany.org

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 7

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 * Amlodipin ist ein Calcium-kanalblocker vom Dihydropyridin-Typ. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien **Stand der Information:** Juli 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.**



European Society of Hypertension Clinical Practice Newsletter: Update on Hypertension Management 2011; 12: Nr. 30*

Hypertension and Heart Failure

Hypertonie und Herzinsuffizienz

E. A. Rosei¹, M. L. Muesan¹, W. Kiowski²

¹Clinica Medica, University Hospital, Brescia, Italy; ²Cardiovascular Center and Foundation Zürich, Klinik Im Park, Zürich, Switzerland

■ Epidemiologie

Zurzeit wird ein stetiger Anstieg der Morbidität und Mortalität in Verbindung mit kongestiver Herzinsuffizienz (*congestive heart failure* [CHF]) beobachtet; die Herzinsuffizienz bleibt eine hauptsächliche Ursache für vorzeitigen Tod [1].

Die Hypertonie ist der wichtigste veränderbare Risikofaktor bei Herzinsuffizienz [2] und erhöht das Risiko für Herzinsuffizienz in allen Altersgruppen. Es wurde berechnet, dass Personen ≥ 40 Jahre mit erhöhtem Blutdruck ($\geq 140/90$ mmHg) ein doppelt so hohes Lebenszeitrisko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz haben als Personen mit einem Blutdruck $< 140/90$ mmHg. Für CHF in Abwesenheit eines Myokardinfarkts wurden Lebenszeitriskoren von 1/9 für Männer und 1/6 für Frauen berechnet, was weitgehend dem Risiko für CHF entspricht, das der Hypertonie zuzuschreiben ist. Im Update der Framingham-Studie von 2003 hatten nur 25 % der Patienten mit Herzinsuffizienz einen Myokardinfarkt, dagegen ca. 75 % der Patienten eine arterielle Hypertonie in der Anamnese; zwischen systolischem und/oder Pulsdruck und der Inzidenz der Herzinsuffizienz wurde eine signifikante Beziehung beobachtet [3].

Der nächtliche Blutdruck scheint zusätzliche Risikoinformationen über die Praxisblutdruckmessungen hinaus und andere etablierte Risikofaktoren zur CHF zu vermitteln, was an einer Kohorte von älteren Männern in Schweden gezeigt wurde [4].

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt erhöht eine Hypertonieanamnese das Risiko für Herzinsuffizienz, wobei diese mit Alter, neurohormonaler Aktivierung und frühem linksventrikulärem Remodelling interagiert [5].

Trotz des anerkannten günstigen Effekts einer antihypertensiven Behandlung auf die systolische Herzinsuffizienz wurde ein stetiger Anstieg der Morbidität und Mortalität in Verbindung mit CHF in der jüngeren Vergangenheit beobachtet [6, 7]. Dieses Phänomen kann auch Folge einer diastolischen Dysfunktion sein (d. h. die Beeinträchtigung der ventrikulären Relaxation und Füllung). Tatsächlich zeigt zirka die Hälfte der

Patienten mit offenkundiger CHF eine normale Auswurfraction bei deutlicher Beeinträchtigung der diastolischen Funktion [6] (Tab. 1).

■ Mechanismen

Hypertonie kann durch mehrere Mechanismen zur Entwicklung einer CHF führen: die hämodynamische Last, reduzierte, intrinsische myokardiale Kontraktilität, ungünstiges Kammer-Remodelling, linksventrikuläre Hypertrophie, koronare mikrovaskuläre Erkrankung mit beeinträchtigter koronarer Hämodynamik sowie ventrikuläre Fibrose. Bei Vorliegen einer chronischen Drucküberladung findet eine parallele Addition von Sarkomeren statt mit einer Zunahme der Myozytenweite, die in der Folge die Wanddicke erhöht und zur Entwicklung eines konzentrischen Remodellings oder einer Hypertrophie führt [7]. Eine Myozyten-Hypertrophie geht einher mit Apoptose, Kollagenablagerung und ventrikulärer Fibrose. Zahlreiche Hormone, inklusive Angiotensin II und Aldosteron, Zytokine, wie TGF- β 1 und Cardiotrophin-1, und Wachstumsfaktoren, wie der „Insulin-like Growth Factor“, haben profibrotische Effekte und begünstigen die perivaskuläre und interstitielle Fibrose. Myozytendegeneration, Zelltod und Ersatz- oder reparative Fibrose führen zu irreversiblen myokardialen Schäden.

Zusätzlich ist die Hypertonie ein Hauptrisikofaktor für die Atherosklerose der epikardialen Koronararterien. Die koronare Herzerkrankung (*coronary artery disease* [CAD]) wiederum repräsentiert den zweiten wichtigen Risikofaktor für Herzinsuffizienz [8].

■ Klinische Manifestationen

Wie erwartet sind asymptomatische systolische und diastolische Dysfunktionen häufiger als symptomatische Erkrankungen [9]. Bei vielen Hypertonikern wird eine normale linksventrikuläre Kammerleistung im Ruhezustand gefunden, während unter Belastung eine abnorme Reaktion der Auswurfraction beobachtet werden kann, vor allem bei Patienten mit konzentrischer Hypertrophie oder solchen mit exzentrischer Hypertrophie und Übergewicht. Der Einsatz des physiologischen Mittwand-Mechanik-Index (mittwandige fraktionierte Verkürzung) hat gezeigt, dass die linksventrikuläre

* Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von Hans-Joachim Nesser und Jörg Slany

Tabelle 1: Charakteristika von Patienten mit systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz

Eigenschaft	Diastolische Herzinsuffizienz	Systolische Herzinsuffizienz
Alter	Häufig älter	Alle Altersgruppen, typisch 50–70 a
Geschlecht	Häufig weiblich	Öfter männlich
Linksventrikuläre Auswurfraction	Erhalten oder normal, 40 % oder höher	Gesenkt, 40 % oder niedriger
Linksventrikuläres Volumen	Meistens normal, oft mit konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie	Normalerweise erweitert
Linksventrikuläre Hypertrophie im Elektrokardiogramm	Normalerweise vorhanden	Manchmal vorhanden
Thorax-Radiographie	Stauung mit oder ohne Kardiomegalie	Stauung und Kardiomegalie
Galopprrhythmus vorhanden	Vierter Herzton	Dritter Herzton

mittwandige Funktion im Ruhezustand bei ca. 15–20 % der Hypertoniker reduziert ist. Eine asymptotische linksventrikuläre Kammerdysfunktion (beurteilt durch die Auswurfraction) kann auch bei ca. 3–4 % der Hypertoniker gefunden werden und ist mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert.

Bei vielen Patienten beginnen die typischen Symptome der Herzinsuffizienz (Dyspnoe im Ruhezustand oder bei Belastung) als Folge eines erhöhten pulmonalen Kapillardrucks und einer pulmonalen Stauung [10]. Patienten mit diastolischer Dysfunktion vertragen keine Tachykardie und schnelle Blutdruckänderungen. Das Auftreten von Vorhofflimmern kann eine Reduktion der kardialen Auswurfleistung und die Entwicklung einer Lungenstauung verursachen.

Bei Hypertonikern ist ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) verbunden mit einer Verbesserung der mittwandigen systolischen Funktion, der diastolischen Relaxation, der Füllungsparameter sowie einer reduzierten Inzidenz von Vorhofflimmern. Noch wichtiger ist jedoch, dass eine Regression der LVH insgesamt die kardiovaskuläre Prognose verbessert und dass sie im Besonderen das Auftreten von Herzinsuffizienz senkt, wie in den Studien HOPE [11] und LIFE [12, 13] gezeigt werden konnte.

■ Diagnose

Ein Elektrokardiogramm ist kostengünstig, um das Vorliegen einer LVH und/oder von Arrhythmien zu beurteilen. Die Echokardiographie ist jedoch sensitiver für die Diagnose einer erhöhten linksventrikulären Masse und kann zudem Informationen zur linksventrikulären Geometrie und zur Leistung der systolischen Kammer oder der Mittwand liefern. Die Doppler-Echokardiographie mit Analyse des transmitralen Flusses kombiniert mit pulmonalem Venenfluss kann eingesetzt werden, um eine diastolische Dysfunktion zu definieren. Andere, neue echokardiographische Techniken, wie das Gewebe-Doppler-Imaging (*tissue Doppler Imaging* [TDI]) und Speckle-Tracking, sind weniger lastabhängig und können die Treffsicherheit der Diagnose einer systolischen und diastolischen Dysfunktion erhöhen [14].

Ein anderes Verfahren zur Diagnose der Herzinsuffizienz ist die Messung von „Plasma Brain Natriuretic Peptide“ (BNP). Die Zunahme des linksventrikulären Stresses aktiviert die Transkription und die Freisetzung von BNP, das im Plasma von Patienten mit systolischer und/oder diastolischer Dys-

funktion gemessen werden kann; die Erhöhung von Plasma-BNP-Werten differenziert jedoch nicht eine systolische von einer diastolischen Dysfunktion.

■ Behandlung

Die meisten der früheren, randomisierten klinischen Studien zur Beurteilung der Effizienz antihypertensiver Medikamente zeigten eine signifikante Prävention der systolischen Herzinsuffizienz und eine Verlängerung des Patientenüberlebens [15]. Die Effizienz der antihypertensiven Therapie bestätigt den wichtigen Beitrag des dauerhaft erhöhten Blutdrucks zum Auftreten und Fortschreiten der CHF [16]. In der UKPDS-Studie stand eine zunehmende Reduktion des Blutdrucks in Beziehung zu einer signifikanten Reduktion der Herzinsuffizienz (12 % Abnahme der Inzidenz der Herzinsuffizienz bei einer Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg) [17].

Jedoch zeigte eine Metaanalyse von Ergebnissen großer randomisierter Medikamentenstudien an hypertensiven Patienten, dass die Reduktion der CHF-Inzidenz nicht nur mit dem Ausmaß der Blutdrucksenkung, sondern auch mit der eingesetzten Medikamentenklasse in Verbindung steht [18].

Diuretika und Betablocker waren vergleichbar mit ACE-Hemmern in der Prävention der Entwicklung der Herzinsuffizienz und effektiver als Kalziumantagonisten [18]. Für Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) wurde eine höhere Effektivität gezeigt als für Diuretika, Betablocker und Kalziumantagonisten bei der Reduktion der Inzidenz der Herzinsuffizienz bei hypertonen diabetischen Patienten mit Nierenerkrankung (RENAAL, IDNT) oder LVH [19] (Tab. 2).

Auf der anderen Seite nahmen in der ALLHAT-Studie [20] die Symptome der Herzinsuffizienz bei Patienten zu, die zu einer Behandlung mit Angiotensin-Converting Enzyme- (ACE-) Inhibitoren oder Kalziumantagonisten randomisiert worden waren, vermutlich weil eine vorangehende Therapie mit einem Diuretikum bei Einschluss abgesetzt worden war. Zusätzlich unterschied sich die Mortalität aufgrund von Herzinsuffizienz nicht zwischen den Behandlungsarmen mit unterschiedlichen Antihypertensiva trotz signifikanter Unterschiede im Auftreten von Herzinsuffizienz.

In der VALUE-Studie [21] war nach nur 3 Behandlungsjahren die Inzidenz für Herzinsuffizienz bei Patienten, die Valsartan erhielten, signifikant niedriger als bei denjenigen, die mit Amlodipin behandelt wurden. Bei Hypertonikern mit CAD

Tabelle 2: Effekte der Angiotensin-Converting Enzyme- (ACE-) Inhibitoren, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Rezeptorblocker versus Placebo und blutdrucksenkenden Regimes basierend auf unterschiedlichen Medikamentenklassen auf das Risiko für Herzinsuffizienz. Mod. nach [18].

	Medikamentenklasse	Komparator	Relatives Risiko (95%-CI)
Kein DM	ACE-Hemmer	Placebo	0,78 (0,62–0,98)
DM	ACE-Hemmer	Placebo	0,88 (0,67–1,16)
Gesamt	ACE-Hemmer	Placebo	0,82 (0,69–0,98)
Kein DM	Kalziumantagonisten	Placebo	1,07 (0,43–2,62)
DM	Kalziumantagonisten	Placebo	1,29 (0,97–1,72)
Gesamt	Kalziumantagonisten	Placebo	0,99 (0,53–1,86)
Kein DM	ACE-Hemmer	Diuretika/Betablocker	1,09 (0,95–1,25)
DM	ACE-Hemmer	Diuretika/Betablocker	0,94 (0,55–1,59)
Gesamt	ACE-Hemmer	Diuretika/Betablocker	1,07 (0,96–1,20)
Kein DM	Kalziumantagonisten	Diuretika/Betablocker	1,33 (1,16–1,52)
DM	Kalziumantagonisten	Diuretika/Betablocker	1,09 (1,01–1,61)
Gesamt	Kalziumantagonisten	Diuretika/Betablocker	1,09 (1,01–1,61)
Kein DM	ACE-Hemmer	Kalziumantagonisten	0,86 (0,73–1,01)
DM	ACE-Hemmer	Kalziumantagonisten	0,92 (0,67–1,27)
Gesamt	ACE-Hemmer	Kalziumantagonisten	0,84 (0,75–0,95)
Kein DM	ARB	Andere	1,13 (0,87–1,46)
DM	ARB	Andere	0,70 (0,59–0,83)
Gesamt	ARB	Andere	0,79 (0,66–0,95)*

* Unterschied in der Effektivität des Behandlungsregimes zwischen Patienten mit und ohne Diabetes, bei dem es sehr unwahrscheinlich ist, dass er rein zufällig aufgetreten ist.

CI: Konfidenzintervall; DM: Diabetes mellitus; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker

scheint die Blutdruckkontrolle besonders relevant für die Prävention der Herzinsuffizienz zu sein. Die ACTION-Studie [22] hat gezeigt, dass Nifedipin GITS die Anzahl von neu aufgetretener Herzinsuffizienz bei allen Patienten (–29 %) und in noch stärkerem Ausmaß in der Untergruppe der Hypertoniker (–38 %) reduzieren kann. Kürzlich wurde bei sehr alten (> 80-jährigen) Patienten mit Hypertonie durch eine Blutdruckreduktion mit einer Kombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum eine starke Reduktion der Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo beschrieben [23].

Das Ziel der antihypertensiven Behandlung zur Prävention von Herzinsuffizienz sollte die Kontrolle des Blutdrucks sein, aber auch die Regression der linksventrikulären Hypertrophie, der epikardialen Koronararterien-Atherosklerose und der strukturellen Veränderungen kleiner Gefäße, zusätzlich zu einer Abnahme der ventrikulären Fibrose. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) scheinen effektiver zu sein in ihrer Begünstigung der LVH-Regression und der strukturellen Veränderungen kleiner Gefäße. Sie könnten auch einen günstigen Effekt auf die Rückbildung der myokardialen Fibrose haben [24].

Nur wenige Studien haben den Effekt der Blutdrucksenkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz beurteilt, da der arterielle Druck oft nicht systematisch dokumentiert wurde. Die SOLVD-Studie [25] hat eindeutig einen günstigen Effekt von ACE-Hemmern im Vergleich zu Placebo bei Hypertonikern gezeigt, ident zu jenem, der für Normotoniker erhalten wurde.

Die spezifische Behandlung der Hypertonie bei Herzinsuffizienz hängt ab vom Typ der Herzinsuffizienz, also systolisch versus diastolisch. Bei systolischer Dysfunktion ist das Ziel der antihypertensiven Behandlung die Reduktion der Vor- und Nachlast, die Verbesserung der linksventrikulären Funktion und Kontrolle der Symptome und Zeichen von pulmo-

nal und systemischer Stauung. Bei der diastolischen Dysfunktion ist die Hauptaufgabe die Senkung des Blutdrucks und eine Reduktion der Herzfrequenz zusammen mit Kontrolle der Flüssigkeitshomöostase und myokardialen Ischämie. Die CHARM- (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity-) Studie [26] zeigte, dass bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion („Preserved-Gruppe“) mit Candesartan-Gabe die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz signifikant niedriger war im Vergleich zu Patienten mit Placeboeinnahme, während Unterschiede in der kardiovaskulären Mortalität keine statistische Signifikanz erreichten. Eine andere Studie (I-Preserve) beurteilte den Effekt eines ARB (Irbesartan) bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion und zeigte keinen signifikanten Nutzen in Bezug auf die „Standardbehandlung“ [27]; es sollte jedoch hervorgehoben werden, dass 39 % der zu dem ARB randomisierten Patienten auch gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Die laufende TOPCAT-Studie ist ausgerichtet auf die Beurteilung des Effekts einer Behandlung mit einem Anti-Aldosteron-Medikament bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion.

Die „Joint National Committee VII“-Guidelines [28] stellen fest, dass eine Senkung des Blutdrucks günstig für alle Patienten mit Herzinsuffizienz ist. Obwohl Zielblutdruckwerte nicht klar definiert sind, werden systolische Blutdruckwerte zwischen 110 und 130 mmHg mit einem gesteigerten Nutzen in Verbindung gebracht.

Die europäischen Hypertonieguidelines empfehlen die Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen häufig als Komplikationen CAD und Vorhofflimmern auftreten, und schlagen vor, sich an die Herzinsuffizienzguidelines zu halten und mit der Gabe von blutdrucksenkenden Substanzen zu beginnen, die gleichzeitig die Begleiterkrankungen mitbehandeln [29, 30]. Medikamente der Wahl

sind ACE-Hemmer, ARBs, Diuretika, Betablocker und Aldosteron-Rezeptorantagonisten. Alphablocker und Kalziumantagonisten können in Kombination mit anderen Substanzen erforderlich sein, um den Zielblutdruck zu erreichen, d. h. einen stabilen Wert nahe 130/80 mmHg. *[Anmerkung des Herausgebers: Die JNC-8-Guidelines von 2014 gehen auf den Zielblutdruck bei Herzinsuffizienz nicht ein, die neuen europäischen Guidelines von 2013 empfehlen einen Wert < 140 mmHg systolisch.]*

Literatur:

1. Krum H, Gilbert R. demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet* 2003; 362: 147–58.
2. Kazzam E, Ghurbana BA, Obineche EN, et al. Hypertension – still an important cause of heart failure? *J Hum Hypertens* 2005; 19: 267–75.
3. Lloyd-Jones D, Larson M, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068–72.
4. Ingelsson E, Björklund-Bodegard K, Lind L, et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; 295: 2859–66.
5. Richards AM, Nicholls G, Troughton RW, et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *JACC* 2002; 39: 1182–8.
6. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1789–96.
7. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertension and the heart: from left ventricular hypertrophy to ischemia to congestive heart failure. In: Birkenhager WH, Robertson JIS, Zanchetti A (eds). *Handbook of Hypertension*. Vol 22. Elsevier, Amsterdam, 2004; 339–66.
8. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. NHANES I epidemiological follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996–1002.
9. Redfield MN, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
10. Bhatia S, Tu J, Lee D, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260–9.
11. Lonn E, Shaikholsami R, Yi Q, et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2200–6.
12. Okin PM, Devereux RB, Harris KE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with less hospitalization for heart failure in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 2007; 147: 311–9.
13. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, et al.; LIFE Study Investigators. Electrocardiographic strain pattern and prediction of new-onset congestive heart failure in hypertensive patients: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Circulation* 2006; 113: 67–73.
14. Quinones MA. Assessment of diastolic function progress in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 340–55.
15. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214–8.
16. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055–76.
17. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–9.
18. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al; for The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410–9.
19. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1530–6.
20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
21. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M; for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
22. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, et al.; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641–8.
23. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
24. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML, Rizzoni D. Angiotensin II antagonists and protection against subclinical cardiac and vascular damage. In: Mancia G (ed). *Angiotensin II Receptor Antagonists*. 2nd ed. Taylor & Francis, London, 2006; 111–26.
25. Kostis JB. The effect of enalapril on mortal and morbid events in patients with hypertension and left ventricular dysfunction. *Am J Hypertens* 1995; 8: 909–14.
26. Hermann F, Ruschitzka FT, Schiffrin EL. Clinical trial report. CHARM-Preserved Trial. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 48–50.
27. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al.; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456–67.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
29. Zanchetti A, Cifkova R, Fagard R, et al. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
30. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751–62.

- ✗ Qualität
- ✗ Ökonomie
- ✗ Österreich

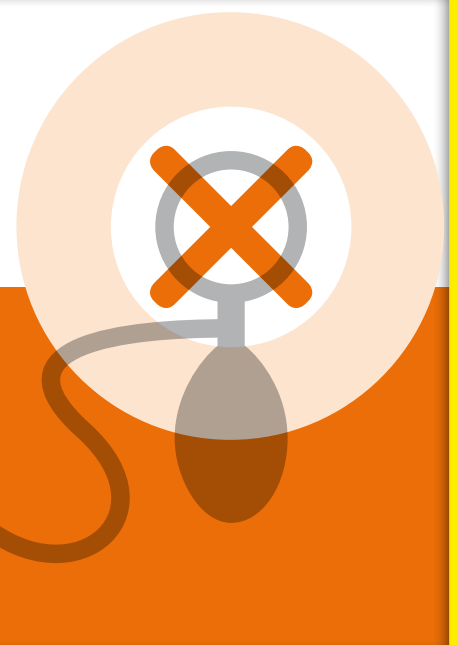


GEROT LANNACH
Ihr österreichischer Partner

Valsax®
Valsartan

Co-Valsax®
Hydrochlorothiazid+Valsartan

Auf Ihre
Wahl
kommt
es an!



Fallbericht: Ältere Patientin mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2

P. Fasching

5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital, Wien

Frau B. ist eine 80-jährige Patientin, die auf Anraten ihrer Hausärztin in die internistische Ordination kommt, da sich die Nierenfunktion im vergangenen halben Jahr deutlich verschlechtert hat (von einer GFR von 70 ml/Min. auf zuletzt < 50 ml/Min.). Eine Therapieoptimierung der laufenden Medikation wird gewünscht.

Da die Erstvorstellung in einer äußerst heißen Sommerwoche erfolgt, wird der Patientin geraten, mehr Flüssigkeit (zumindest 2–2,5 Liter Wasser pro Tag) zu sich zu nehmen.

■ Anamnese

Anamnestisch sind eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus Typ 2 seit dem 60. bzw. 70. Lebensjahr bekannt. Eine gemischte Hyperlipidämie liegt ebenfalls vor.

Bei rezidivierenden zerebralschämischen Insulten im Juli 2004 und Jänner 2005 ist ein Vorhofflimmern festgestellt worden.

Medikamente bei Erstvorstellung

Frau B. wurde mit einem Dreifachkombinationspräparat mit 160 mg Valsartan, 5 mg Amlodipin und 12,5 mg Thiazid und einem Betablocker (Bisoprolol 5 mg 1–0–½) zur Therapie der arteriellen Hypertonie anbehandelt, sowie mit Simvastatin 40 mg 0–0–0–1, Metformin 1000 mg 1–0–1 und Sitagliptin 100 mg 1–0–0. Seit 2005 steht sie unter oraler Antikoagulation mit Marcoumar.

Status

Die Patientin ist 165 cm groß bei einem Gewicht von 85 kg (BMI 31,2 kg/m²).

Physikalische Untersuchung

Bei der physikalischen Untersuchung werden folgende Befunde erhoben: Blutdruck 170/85 mmHg, Pulsfrequenz 82/Min., Herzrhythmus unregelmäßig, leises Systolikum im 2. ICR links.

Laborbefunde

- Kreatinin 1,6 mg/dl, GFR/1,7 m² (MDRD) 33 ml/Min. pro 1,73 m² (normal: 60–120)
- Gesamtcholesterin 182 mg/dl, Triglyzeride 405 mg/dl, HDL 35 mg/dl, Non-HDL-Wert 147 mg/dl
- Glukose nüchtern 125 mg/dl, HbA_{1c} 7,3 %
- Harnstreifen: Glukose negativ, Protein ++ positiv

Weitere Untersuchungen

Es wurden folgende Zusatzuntersuchungen veranlasst:

- Sonographie des Oberbauches: Fettleber, Pankreas und Milz unauffällig, beide Nieren normgroß, die Parenchymsäume beiderseits nicht verschmälert, Cholezystolithiasis.

- Duplex-Sonographie der hirnvorsorgenden Arterien: Bedeutende Plaquebildungen beiderseits, keine hämodynamisch relevante Stenose.
- Echokardiographie: Permanentes Vorhofflimmern, mittelgradige Aortenstenose, gute Linksventrikelfunktion.
- 24-h-Blutdruckmonitoring: Blutdruckdurchschnitt gesamt 164/75 mmHg; tagsüber 168/78 mmHg, nachts 158/72 mmHg. Maximalwert 190/85 mmHg (vormittags), Minimal 138/64 mmHg (nachts).

■ Folgende therapeutischen Umstellungen wurden getätigt

Diabetes-Therapie

Bei einer weiteren Kontrolle nach einer Woche lag die errechnete GFR bei 46 ml/Min. Aufgrund der chronischen Nierenfunktionseinschränkung mit der Verdachtsdiagnose einer diabetischen Nephropathie (persistierende Proteinurie ohne morphologische Nierenveränderung im Ultraschall) wurde die laufende Metformin-Therapie mit 2000 mg/Tag abgesetzt; als Ersatz wurde Gliclazid 30 MR 2 Tbl. morgens begonnen, da eine weitere kurzfristige Verschlechterung der Nierenfunktion nicht ausgeschlossen werden kann (z. B. bei Dehydratation oder Auftreten eines Harnwegsinfektes).

Die erhobenen Stoffwechselfparameter erscheinen angesichts des Lebensalters und der Multimorbidität der Patientin adäquat kontrolliert [1].

Gemäß der Zulassung bei einer GFR < 60 ml/Min. wurde die laufende Therapie mit Sitagliptin 100 mg auf Sitagliptin 50 mg 1× tgl. reduziert. Kurzfristige Kontrollen der Nüchtern-glukosewerte wurden vorgeschrieben.

Lipidtherapie

Bei manifester Arteriosklerose und ischämischen Insulten erschien eine Intensivierung der lipidsenkenden Therapie bei einem Non-HDL-Wert von 147 mg/dl erforderlich, da laut Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft ein Non-HDL-Wert < 100 mg/dl als optimal und von 130 mg/dl als ausreichend beurteilt wird [2]. Bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie wurde im Hinblick auf die eingeschränkte Nierenfunktion eine Umstellung von Simvastatin 40 mg auf Atorvastatin 40 mg vorgenommen.

Blutdrucktherapie

Laut den neuesten Leitlinien der Europäischen Hypertoniegesellschaft und der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft [3] wird für „fitter“ ältere Personen < 80 Jahre ein systolischer Blutdruck < 140 mmHg empfohlen.

Bei Patienten > 80 Jahre wird bei einem systolischen Blutdruck > 160 mmHg eine medikamentöse Therapieintensivierung

ung empfohlen, um einen systolischen Zielblutdruck von 140–150 mmHg zu erreichen.

Gleichzeitig wird ohne Altersbezug ein systolischer Blutdruckzielwert < 140 mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus und mit Anamnese eines Schlaganfalls nahegelegt. Generell wird in diesen Leitlinien ein diastolischer Zielblutdruck < 90 mmHg empfohlen, wobei bei Patienten mit Diabetes < 80 mmHg anzustreben ist. Allgemein werden diastolische Blutdruckwerte zwischen 80 und 85 mmHg gut toleriert und gelten als sicher.

Auch in den Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) 2013 [4] wird bei > 80-Jährigen eine behutsame Senkung von mehrfach sorgfältig gemessenen systolischen Werten von > 160 auf etwa 140–150 mmHg zur Reduktion der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität empfohlen. Dabei sollten die diastolischen Werte nicht < 65 mmHg und der systolische Blutdruck im Stehen nicht in den hypotensiven Bereich absinken (*cave*: Orthostase). Die Auswahl der Blutdruckmedikamente wird in erster Linie durch Komorbiditäten bestimmt.

In den Ende 2012 publizierten Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) werden in den jeweiligen Kapiteln [1, 5] analoge Blutdruckziele genannt. Bei diabetischen Patienten mit erhöhter Albuminausscheidung werden Blutdruckzielwerte von 130/80 mmHg (ohne Berücksichtigung des Lebensalters) empfohlen.

Bezüglich der medikamentösen Therapie wird von der ÖDG für diabetische Patienten mit Hypertonie ein Therapieregime empfohlen, welches einen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) enthält, im Speziellen bei Vorliegen einer erhöhten Albuminausscheidung.

Da bei der Mehrzahl der Diabetes-Patienten eine antihypertensive Kombinationstherapie erforderlich ist, werden zusätzlich Antihypertensiva angeführt, für welche positive kardiovaskuläre Endpunktstudien vorliegen (z. B. Diuretika, Kalziumantagonisten und auch Betablocker).

Bei speziellen Komorbiditäten oder Unverträglichkeiten bzw. Kontraindikationen sind weitere Substanzklassen, wie Alpha-Rezeptorblocker, zentralwirksame Sympathikolytika und Renin-Inhibitoren zu erwägen.

Periphere Alphablocker, konkret Doxazosin, haben aber in der ALLHAT-Studie zu erhöhtem Auftreten von Herzinsuffizienz geführt [6]. Zudem werden unter Doxazosin vermehrt Orthostaseprobleme berichtet.

Rilmenidin (Iterium®), ein zentral wirksames Antihypertensivum, wird in Mono- und Kombinationstherapie gut vertragen. Mehrere Studien konnten positive metabolische Effekte hinsichtlich der Verbesserung der Glukosetoleranz, der Insulinsensitivität und des Lipidprofils nachweisen [7, 8]. Zudem finden sich in der Literatur Hinweise eines positiven Effekts auf eine bestehende Linksventrikelhypertrophie [9] und eine Albuminurie [10], vermutlich infolge des zentral gesenkten Sympathikotonus. Eine spezielle Dosisanpassung von Rilme-

nidin ist bis zu einer Kreatinin-Clearance > 15 ml/Min. nicht erforderlich.

Prospektive klinische Outcome-Studien mit Rilmenidin sind derzeit nicht verfügbar. Daher wird Rilmenidin meist als Kombinationspartner zu Antihypertensiva wie Diuretika, Kalziumantagonisten und Blockern des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) eingesetzt.

■ Konsequenzen für die Patientin

Die erhobenen systolischen Blutdruckwerte > 160 mmHg erscheinen gemäß den Leitlinienempfehlungen (siehe oben) zu hoch. Eine schrittweise Reduktion auf einen systolischen Blutdruck von 140–150 mmHg ist daher geboten.

Die Patientin steht bereits unter einer antihypertensiven Vierfachtherapie, wobei die laufende Bisoprolol-Therapie anamnestisch durch ein tachykardes Vorhofflimmern begründet wird.

Prinzipiell könnte die laufende Kalziumantagonistentherapie mit Amlodipin gesteigert werden. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (Beinödeme) bei eher geringer zusätzlicher Blutdruckwirksamkeit wird entschieden, mit Rilmenidin 1 mg 1× tgl. zu beginnen.

Da sich die erhobenen Blutdruckwerte laut Selbstmessung der Patientin bei einer Kontrolle nach 2 Wochen tagsüber zwischen 150 und 160 mmHg bewegten, wurde eine Dosissteigerung auf 2 Tabletten Rilmenidin 1 mg (1 Tbl. morgens/1 abends) vorgenommen.

Die Blutdruckwerte lagen in weiterer Folge zwischen 140 und 150 mmHg systolisch.

Die Behandlung wurde gut vertragen, eine Orthostasesymptomatik im Sinne von Schwindel oder Präsynkope wurde nicht beobachtet. Die Werte der errechneten GFR blieben in den nächsten 6 Monaten mit ca. 50 ml/Min. konstant, die erhobenen HbA_{1c}-Werte lagen zwischen 7,0 und 7,5 %. Hypoglykämien wurden nicht berichtet.

3 Monate nach Therapieumstellung lag der gemessene Non-HDL-Wert bei 107 mg/dl und die Triglyzeridkonzentration bei 200 mg/dl.

Zumindest 3-monatige Kontrollen der Nierenfunktion unter laufender Therapie bzw. bei Auftreten klinischer Probleme sofort wurden der Patientin ans Herz gelegt.

■ Zusammenfassung

Bei der 80-jährigen Patientin bestand unter Behandlung eine ungenügend kontrollierte arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus Typ 2 und eine gemischten Dyslipidämie. Wegen einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion wurde eine Therapieumstellung notwendig.

Trotz einer fixen Dreifachkombination (Valsartan, Amlodipin und Thiazid) und einem Betablocker konnte der empfohlene

systolische Zielblutdruck von 140–150 mmHg (zur Reduktion der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität) nicht erreicht werden. Aufgrund der berichteten günstigen Effekte auf Nierenfunktion und Stoffwechsel wurde Rilmenidin (Iterium®) zusätzlich verabreicht [7–10]. Die Behandlung wurde gut vertragen und nach Dosissteigerung auf 2 Tabletten täglich lagen die Blutdruckwerte zwischen 140 und 150 mmHg systolisch, d. h. im Blutdruckzielwert für eine Patientin mit entsprechendem Alter und Anamnese.

Literatur:

- Huber J, Smeikal M, Lechleitner M, et al. Geriatrie Aspekte bei Diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr 2012; 124 (Suppl 2): 74–8.
- Wascher TC. Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Wien Klin Wochenschr 2012; 124 (Suppl 2): 28–30.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
- Richtlinien-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). J Hyperton 2013; 17: 99–108.
- Scherthaner G, Drexel H, Rosenkranz AR, et al. Antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr 2012; 124 (Suppl 2): 23–7.
- Messerli FH. Implications of the discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Lancet 2000; 355: 863–4.

7. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. Curr Med Res Opin 2005; 21: 113–9.

8. De Luca N, Izzo R, Fontana D, et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. J Hypertension 2000; 18: 1515–22.

9. Farsang C, Lengyel M, Borbás S, et al.; VERITAS Investigators. Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). Curr Med Res Opin 2003; 19: 205–17.

10. Baudouin B, Mayaudon H, Dupuy O. Rilmenidine in the hypertensive type-2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. J Cardiovasc Risk 2000; 7: 57–61.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching

5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie

Wilhelminenspital

A-1160 Wien

Montleartstraße 37

E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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, Natriumcarboxymethylstärke, 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 Sultoprid. **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: Sultoprid. Nicht empfohlene Kombinationen: Alkohol, β -Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol). Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern: Baclofen, β -Blocker, Arzneien, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultoprid). 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 (Amisulprid, 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: Palpationen, Benommenheit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Gastralgie, Mundtrockenheit, Diarrhoea, 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/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezept- und apothekenpflichtig

*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.

Aktuelles: Die Fixkombination bei kardiovaskulären Risikopatienten

N. Hasenöhl

■ Einleitung

Mit Caduet® liegt in Österreich eine Fixkombination aus dem Kalziumantagonisten Amlodipin und dem Lipidsenker Atorvastatin in 2 Dosierungen (5 mg Amlodipin/10 mg Atorvastatin oder 10 mg/10 mg) vor. In einem 2013 publizierten österreichischen Expertenstatement wird der optimale Einsatz dieser Kombinationstherapie diskutiert [1].

Die antihypertensive und die lipidsenkende Therapie spielen eine wesentliche Rolle in der Senkung des kardiovaskulären Gesamtrisikos, wie sie von der European Society of Cardiology (ESC) gefordert wird.

Das Rationale für die Kombinationstherapie: Jede zusätzliche Tablette verringert die Compliance. Umgekehrt werden Kombinationspräparate bei steigender Tablettenzahl eher weitergenommen als Einzelpräparate, wie eine Studie zeigte [2].

■ Für welche Patienten?

Der Zulassungstext für die Fixkombination lautet: „*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. Caduet® sollte angewendet werden, wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.*“

Tabelle 1 listet die wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren auf.

■ Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Amlodipin und Atorvastatin ist in großen Studien untersucht worden. Beide Substanzen sind in der Regel gut verträglich. Tabelle 2 listet häufige Nebenwirkungen der Fixkombination bzw. der Einzelkomponenten auf.

■ Warum Caduet®?

Im Folgenden die wesentlichen, von den Experten zusammenfassend festgehaltenen Punkte zum Einsatz der Fixkombination:

- Bei vielen Hypertoniepatienten besteht gleichzeitig eine Lipidstoffwechselstörung (DETECT-Studie [3]), was die Kombination einer antihypertensiven mit einer lipidsenkenden Therapie notwendig macht.

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Männliches Geschlecht
Alter ≥ 55 Jahre
Rauchen
Diabetes
Frühzeitige koronare Herzkrankheit bei einem Verwandten ersten Grades
Quotient Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin ≥ 6
Periphere arterielle Gefäßerkrankung
Linksventrikuläre Hypertrophie
Zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese
Spezifische EKG-Veränderungen
Proteinurie/Albuminurie

Tabelle 2: Häufige Nebenwirkungen

Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit

Amlodipin-spezifische Nebenwirkungen:

Ödeme/periphere Ödeme, Flushing, Bauchschmerzen, Erschöpfung/Müdigkeit

Atorvastatin-spezifische Nebenwirkungen:

Nasopharyngitis, Halsschmerzen, Nasenbluten, Dyspepsie, Durchfall, Verstopfung, Blähungen, Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Leberenzymserhöhung (ALT, AST), erhöhte Kreatinphosphokinase- (CK-) Konzentration

- Mangelnde Adhärenz ist eines der wesentlichen Probleme bei der Erreichung der Blutdruck- und Lipidzielwerte.
- Caduet® ermöglicht eine Blutdrucksenkung und eine Lipidsenkung mit einer einzigen Tablette täglich.
- Die Verringerung der Tablettenzahl gilt als die effektivste Einzelintervention zur Verbesserung der Adhärenz (ESC-Guidelines 2012) [4].
- Kombinationspräparate werden von Patienten bei steigender Tablettenzahl als letzte weggelassen [2].
- Caduet® verbessert die Adhärenz sowohl zur antihypertensiven als auch zur lipidsenkenden Therapie.
- Caduet® bringt mehr Patienten in den Blutdruck- und in den Lipidzielbereich als eine frei gewählte Standardtherapie zur Blutdruck- und Lipidsenkung (CRUCIAL-Studie [5]).
- Caduet® senkt das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko (Framingham-Score) von Patienten mit Hypertonie mit ≥ 3 weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gegenüber einer frei gewählten Standardtherapie zur Blutdruck- und Lipidsenkung um 27 % (CRUCIAL-Studie [5]).
- Von Caduet® profitieren Menschen mit und ohne Diabetes sowie Patienten über wie auch Patienten < 65 Jahre.
- Das Verträglichkeitsprofil von Caduet® entspricht dem der beiden Einzelkomponenten Amlodipin und Atorvastatin.
- Keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nötig.

■ Hinweise zum Einsatz von Caduet® in der Praxis

- Vor Therapiebeginn mit Caduet® sollte die Wirksamkeit und Verträglichkeit der geplanten Kombinationstherapie mit den Einzelsubstanzen Amlodipin und Atorvastatin überprüft werden.
- Erkenntnisse aus der antihypertensiven Chronotherapie sprechen für die abendliche Einnahme von Caduet®, die sich auch bei Statinen bewährt hat.
- Die häufigste zu erwartende Nebenwirkung sind die für Kalziumantagonisten typischen Knöchelödeme.

3. Wittchen HU, Glaesmer H, März W, et al.; DETECT-Study Group Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates – the DETECT program. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 619–30.

4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.

5. Zamorano J, Erdine S, Pavia A, et al.; CRUCIAL Investigators. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 821–33.

Literatur:

1. Drexel H, Huber K, Lang W, et al.: Caduet® (Amlodipin/Atorvastatin) – die Fixkombination zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Medahead Expertenstatement 2013 (August).

2. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1279–83.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhr

A-3434 Katzelsdorf am Wienerwald

Gerichtsgasse 36

E-Mail: info@medizinjournalist.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 37

Valsax 80 mg-Filtabletten, Valsax 160 mg-Filtabletten Zusammensetzung: 1 Filtablette enthält 80 mg Valsartan; 1 Filtablette enthält 160 mg Valsartan. Sonstige Bestandteile: 80mg, 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 essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen und der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. **Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt:** Behandlung von klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer asymptomatischen, links-ventrikulären systolischen Dysfunktion nach einem vor kurzem (12 Stunden bis 10 Tage) aufgetretenen Myokardinfarkt. **Herzinsuffizienz:** Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, 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, Gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB), einschließlich Valsartan, oder von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmern) zusammen mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **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: 11.2013**

CO-Valsax 80 mg/12,5 mg-Filtabletten, CO-Valsax 160 mg/12,5 mg-Filtabletten, CO-Valsax 160 mg/25 mg-Filtabletten Zusammensetzung: Jede Filtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filtablette 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) 80mg/12,5mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172). 160mg/ 12,5mg: Eisenoxid rot (E172,), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172) 160mg/25mg: 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**

Olmotec® 10 mg Filmtabletten. Olmtec® 20 mg Filmtabletten. Olmtec® 40 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 10 mg bzw. 20 mg bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil. **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat, Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, ATC-Code C09C A 08. **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Olmtec Filmtabletten, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon, Gallenwegsobstruktion. Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2013

Olmtec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmtec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmtec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmtec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Olmtec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 110,7 mg Lactose-Monohydrat. Olmtec 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 Olmtec Plus® ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil allein kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Abkömmlinge (da Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamiden abstammendes Arzneimittel ist), stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie, stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Erkrankungen mit Gallenwegsobstruktion, zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA08. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, Effergasse 21, A-1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen.** **Stand der Information:** Juli 2012

Olmtec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmtec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmtec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmtec 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 Olmtec Plus 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sind bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist); eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; mittelschwer und stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA08. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, Effergasse 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 Maisstärke, verrieselte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose mit hochdisperser Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Film-Überzug:** Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisenoxid, gelb (E 172) (nur Sevika 40 mg/5 mg und 40 mg/10 mg Filmtabletten), Eisenoxid, 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, Kombinationen. **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:** Juli 2013

Sevikar®HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika®HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg/12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. Zusatztherapie: Sevika®HCT ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin, eingenommen in Form einer Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Substitutionstherapie: Sevika®HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. Sevika®HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten; andere Kombinationen. **ATC-Code:** C09DX03. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen.** **Stand der Information:** November 2012



ITERIUM® 

Das **sympathische** Antihypertensivum



Altersbedingte
Hypertonie^{2,4,6}



Stressbedingte
Hypertonie⁸



Metabolisches
Syndrom^{3,5,7,10}



Perimenopausale
Disposition⁹

zur Kombination^{1,2} mit:

ACE-Hemmer

AT2-Blocker

Ca-Kanalblocker

Diuretikum

1x1

Grüne Box



bei Bedarf Steigerung
auf 1-0-1 nach 1 Monat¹

Das **sympathische** Antihypertensivum

¹⁾ Fachinformation Stand 03/2013

²⁾ Luccioni R et al., Presse Med 1995; 24:1857-64

³⁾ Achnikov D et al., Curr Med. Res. and Opinion 2005; 21,1,P1-P7, Paper 2830

⁴⁾ Galley P et al., Am J Cardiol 1988;61:86D-90D

⁵⁾ Huggett R et al., Hypertension 2004; 44:847-852

⁶⁾ Kourilsky O et al., Presse Med 2002;31(39):1863-1868

⁷⁾ Konrady AO et al., Journal of Human Hypertension 2006; 1-9

⁸⁾ Esler M et al., J of Hypertens 2004; 22:1529-1534

⁹⁾ Kawecka-Jaszcz K et al., Blood Pressure 2006; 15 :51-58

¹⁰⁾ Yildiz G et al., Diabet Bilimi 2003; 1 :71-77