

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Highlights der Hypertensiologie

I. Tilea, I. M. Lang

Renale Sympathikusdenervierung 2014 in Österreich: Update der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

T. Weber, R. Zweiker, C. Koppelstätter, T. Lambert, H. Brussee, B. Eber, J. Auer, M. C. Brandt, U. Hoppe, K. Hohenstein, S. Horn, R. R. Wenzel, B. Watschinger

Aus der Sicht der Praxis: Ist die obstruktive Schlafapnoe mit Recht ein Waisenkind in der Hypertensiologie?

P. Fitscha, D. Haoula

Aldosteron bei Präeklampsie

M. Mohaupt

RUBRIKEN

Durch meine Brille: Vom Voodoo zum Beipackzettel

J. Slany

Leserbrief

Hypertension News-Screen

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

Aktuelles: Herzfrequenz und Hypertonie

Medizintechnik

Pharma-News



Bestellen Sie Ihr Gratis-e-Abo:

www.kup.at/gratis-abo

**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



Inhalt

Editorial	49
J. Slany	
Highlights der Hypertensiologie	50
I. Tilea, I. M. Lang	
Renale Sympathikusdenervierung 2014 in Österreich: Update der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie	54
T. Weber, R. Zweiker, C. Koppelstätter, T. Lambert, H. Brussee, B. Eber, J. Auer, M. C. Brandt, U. Hoppe, K. Hohenstein, S. Horn, R. R. Wenzel, B. Watschinger	
Aus der Sicht der Praxis: Ist die obstruktive Schlafapnoe mit Recht ein Waisenkind in der Hypertensiologie?	61
P. Fitscha, D. Haoula	
Aldosteron bei Präeklampsie	66
M. Mohaupt	
RUBRIKEN	
Durch meine Brille Vom Voodoo zum Beipackzettel	68
J. Slany	
Leserbrief	69
Hypertension News-Screen	70
J. Slany, R. Zweiker, G. Mayer	
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)	74
Aktuelles: Herzfrequenz und Hypertonie – Zusammenfassung des Konsensusmeetings „Messen und Senken der Herzfrequenz beim Hypertoniker?“ am 17.12.2013	76
Medizintechnik	82
Pharma-News	83
Impressum	49

Titelbild: Graffiti „Herz unter Druck“. Foto zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Jörg Slany.

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 Hitznerberger, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gert Johann Mayer, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans Joachim Nesser, Linz

Dr. Paul Pavek, Weiz
Prim. Univ.-Prof. Dr. Max Pichler, Salzburg
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 hoffe, es ist uns wieder gelungen, Ihnen eine Ausgabe zu präsentieren, deren Artikel Sie neu-gierig machen. Wenn ich uns sage, möchte ich diesmal Frau Magister Irene Schinnerl und Frau Jeannette Tauber vom Verlag Krause und Pachernegg vor den Vorhang bitten, die im Hintergrund unermüdlich hinter Manuskripten her sind und letztlich die Kleinarbeit erledigen, die für die Fer-tigstellung der Publikationen erforderlich sind. Ihnen ist diesmal die Akquisition der Arbeit über die Rolle des Aldosterons in der Schwangerschaft bzw. der Präeklampsie von **Markus Mohaupt** vom Inselspital Bern zu verdanken, das neue Ansätze in der Beurteilung der Schwangerschaftshypertonie bietet.

Ioana Tilea und **Irene Lang** von der Kardiologischen Universitätsklinik in Wien haben ihre Sicht der interessantesten Hochdruckarbeiten des vergangenen Jahres zusammengestellt.

Die Österreichische Hochdruckliga unter Schriftführung von **Thomas Weber** hat aufgrund der ent-täuschenden Resultate der renalen Denervation in der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie ihre Empfeh-lungen vom Vorjahr revidiert und die Indikationen zu dieser Intervention stark eingengt. Die Kon-sensfindung war diesmal besonders schwierig.

Peter Fitscha erinnert daran, dass die obstruktive Schlafapnoe in der hypertensiologischen Praxis ein häufiges Syndrom ist, das keinesfalls übersehen werden darf.

Zuletzt möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf Kommentare zu rezenten Publikationen in Top-Journa-len lenken, die althergebrachte Überzeugungen infrage stellen. So scheinen Thiazide sehr wohl auch bei eingeschränkter Nierenfunktion den Blutdruck zu senken, trägt die Blutdrucklast kein zusätz-liches Risiko zum Blutdruckniveau bei und erscheint es fraglich, ob eine verbesserte Blutdruckein-stellung bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie das Outcome noch beeinflussen kann.

Eine anregende und anregende Lektüre wünscht Ihnen wie immer

Ihr Jörg Slany
joerg@slany.org



Prof. Dr. Jörg Slany

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), Einzel-heft 10,-

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrags zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-cken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechts-gesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmun-gen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-sehndungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-währ übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-keit überprüft werden.

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-barkeit der Beiträge wird bei Personen bezeich-nungen in der Regel die männliche Form ver-wendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Highlights der Hypertensiologie

I. Tilea, I. M. Lang

Kurzfassung: System-arterielle Hypertonie verdoppelt das Risiko für koronare Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz, zerebralen Insult, chronische Niereninsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Nach der Definition der aktuellen Leitlinien besteht eine arterielle Hypertonie bei einem systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg. Mehrere, randomisierte kontrollierte Studien konnten einen Vorteil der Behandlung und Senkung des Bluthochdrucks belegen.

Im Juni 2013 erschienen die neuen Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) zum Management von Bluthochdruck.

Zu den wichtigsten Erkenntnissen gehört, dass bei allen Patienten unabhängig vom Risikoprofil ein Blutdruck $< 140/90$ mmHg anzustreben ist. Für die Auswahl der Therapiestrategie sind Blutdruckhöhe, Begleiterkrankungen, Nebenwir-

kungen und Patienten-Compliance entscheidend. Eine primäre Kombinationstherapie wird bei deutlich über dem Zielwert liegendem Blutdruck oder bei bestehenden Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus usw.) bevorzugt.

Schlüsselwörter: Arterielle Hypertonie, ESC/ESH-Leitlinien, Blutdruckziel, Therapieoptionen, klinische Studien

Abstract: Hypertension Highlights. Arterial hypertension doubles the risk for coronary heart disease, chronic heart insufficiency, cerebral insult, chronic kidney disease, and peripheral arterial occlusion. According to the criteria of the latest guidelines, arterial hypertension is defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. Several, randomised controlled studies have shown the ad-

vantage of the treatment and lowering of high blood pressure.

In June 2013, the new guidelines of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) on blood pressure management were published.

One of the most important insights is that blood pressure should be lowered in all patients $< 140/90$ mmHg irrespective of their risk profiles. The choice of treatment strategy depends on the severity of hypertension, comorbidities, side-effects, and patient compliance. Primary combinatory treatment is preferred in clearly elevated blood pressure or in case of comorbidities (renal diseases, coronary heart disease, diabetes etc). **J Hypertonie 2014; 18 (2): 50–3.**

Key words: arterial hypertension, blood pressure targets, ESC/ESH guidelines, therapeutic options, clinical studies

■ Einleitung

Anlässlich der Publikation der neuen *ESH/ESC Guidelines on Hypertension* (www.escardio.org/guidelines) berichtet der folgende Artikel über eine Auswahl von Neuigkeiten in der Hypertensiologie.

■ Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie

Arterielle (oder systemarterielle) Hypertonie wird definiert als nichtinvasiv gemessene Blutdruckwerte im systemischen Kreislauf $> 140/90$ mmHg (Tab. 1) [1]. Im Gegensatz zum Pulmonalkreislauf ist die Zeitkonstante (Produkt aus Widerstand und Dehnbarkeit der arteriellen Gefäße) des Systemkreislaufs variabel zwischen 0,3 und 3, was einer Verteilung der nachlasterzeugenden Strukturen über den gesamten Gefäßbaum entspricht. Im kleinen Kreislauf liegt die Nachlast vor allem in den Widerstandsgefäßen. Höhere Steifigkeit der Aorta, ausgedrückt durch eine höhere zentrale Blutdruckamplitude und einen höheren Augmentationsindex, waren in der Framingham-Kohorte prospektive Risikofaktoren für Bluthochdruckmanifestation, während Ruheblutdruck keinen prädiktiven Wert zeigte [2].

Neu in den rezenten Guidelines ist die Festlegung des arteriellen Blutdruck-Zielwerts für alle Patienten bei $< 140/90$ mmHg. Starke Evidenz besteht für Werte $< 150/90$ mmHg, überzeugende Evidenz für Werte $< 140/90$ mmHg und keine Evidenz

liegt dafür vor, Blutdruckwerte therapeutisch $< 130/90$ mmHg zu senken.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Europa ist hoch, 30–45 % aller kardiovaskulären Todesfälle sind auf Bluthochdruck zurückzuführen. In EUROASPIRE IV waren Blutdruckwerte bei 45 % aller untersuchten Patienten über dem Zielwert. Blutdruck ist auch als Risikofaktor für *New-onset*-Diabetes mellitus prädiktiv [3]. Die US-Statistik aus 2013 zeigt, dass Hypertonie 78 Millionen erwachsene US-Bürger betrifft und einen maßgeblichen Risikofaktor für Herzinfarkt (69 %), Schlaganfall (77 %) und Herzinsuffizienz (74 %) darstellt.

■ Behandlungsrichtlinien

Die wichtigsten Medikamentenklassen hatten ähnliche Effekte auf die Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse. Das bedeutet, dass *Angiotensin-Converting Enzyme*- (ACE-) Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), Betablocker, Kalziumkanalblocker (CCB) und Diuretika gleichberechtigt verschrieben werden können. Für die medikamentöse Therapie sind weiterhin als Mittel der ersten Wahl Diuretika (Indapa-

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte (mmHg).

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

Eingelangt am 26. Februar 2014; angenommen nach Revision am 4. Mai 2014

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

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Irene Lang, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: irene.lang@meduniwien.ac.at

mid, Chlorthalidon) anzusehen. Im Gegensatz dazu empfiehlt die Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie niedrig dosierte Diuretika, wie Thiazide oder thiazidähnliche Substanzen, CCB, ACE-Hemmer und ARBs gleichwertig als Medikamente der ersten Wahl [4]. Während Betablocker der letzten Generation zwar gute Begleiteigenschaften auf den Stoffwechsel und eine günstige Wirkung auf den systemischen Blutdruck zeigen, fehlen jedoch klinische Endpunktstudien mit Bluthochdruckpatienten, um Betablocker als Mittel der ersten Wahl einzustufen.

ACE-Hemmer und ARBs sind äquivalent wirksam in der Behandlung der Bluthochdruckerkrankung (ONTARGET-Daten). Die Kombination beider ist allerdings mit einem inakzeptablen Anstieg der Nierenretentionsparameter assoziiert. Eine ähnliche Beobachtung wurde in der ALTITUDE-Studie bei diabetischen Patienten nach Kombination von ACE-Hemmern oder ARBs mit Aliskiren beobachtet [1].

Bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern (T2DM) hatte ein niedrig dosiertes Thiaziddiuretikum in Kombination mit einem ACE-Hemmer im Vergleich zu einem ACE-Hemmer alleine keinen nachteiligen Effekt auf die Insulinwirkung [5].

Zum Beispiel wurde in einer Studie von McLaughlin [6] die Wirkung auf die Insulinsensitivität von Captopril alleine oder von Captopril in Kombination mit dem niedrig dosierten Diuretikum Bendroflumethiazid (1,25 mg) bei 15 hypertensiven Typ-2-Diabetikern untersucht. Die Insulinwirkung wurde mit einem isoglykämischen hyperinsulinämischen Clamp-test in einer doppelblinden randomisierten Cross-over-Studie bewertet.

Der Blutdruck war in der mit dem Diuretikum behandelten Gruppe niedriger als in der mit Captopril alleine behandelten Gruppe (138/83 vs. 144/85 mmHg; $p < 0,05$), und beide waren niedriger als der Ausgangswert (153/92 mmHg; $p < 0,01$). Die Kombination mit dem niedrig dosierten Diuretikum führte zu einer signifikanten Erhöhung der Nüchternplasmaglukose im Vergleich zu Captopril alleine ($9,6 \pm 2,6$ vs. $8,5 \pm 1,6$ mmol/l; $p < 0,05$). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied in der endogenen Glukoseproduktion und Insulinsuppression zwischen den Behandlungsgruppen.

Allerdings gibt es in der Literatur Hinweise, die der Kombination ACE-Hemmer und CCB den Vorzug gegenüber der Kombination von ACE-Hemmer mit einem Diuretikum geben. In der ACCOMPLISH-Studie wurde an 5744 Patienten, die mit Benazepril + Amlodipin behandelt wurden, und an 5762 Patienten, die mit Benazepril + Hydrochlorothiazid behandelt wurden, gezeigt, dass weniger tödliche und nichttödliche Myokardinfarkte in der mit dem CCB behandelten Gruppe auftraten und weniger koronare Revaskularisationen notwendig wurden. Außerdem waren Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz unter der Amlodipin-hältigen Kombinationstherapie seltener [7].

Als evidenzbasierte nichtmedikamentöse Therapieempfehlung wird die Modifikation des Lebensstils hervorgehoben. So sollte die Salzaufnahme auf 5–6 g/Tag reduziert und das Rauchen aufgegeben, der Alkoholkonsum reduziert, eine fettarme

Diät eingehalten und 5–7× pro Woche mindestens 30 Min. trainiert werden. Der BMI sollte auf $< 25 \text{ kg/m}^2$ und der Taillenumfang auf $< 102 \text{ cm}$ bei Männern und $< 88 \text{ cm}$ bei Frauen reduziert werden.

■ Besondere Fragestellungen

Diabetes mellitus

Blutdruckwerte sollten $< 140/85 \text{ mmHg}$ liegen (Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad A), aber nicht $< 130 \text{ mmHg}$. In einer Kombinationstherapie sollte immer ein ACE-Hemmer oder ein ARB mitkombiniert werden, wegen des günstigen Einflusses dieser Substanzklassen auf Proteinurie und Albuminurie. Auch ein Thiaziddiuretikum in Kombination mit einem ARB oder CCB ist zu empfehlen [8].

Herzkrankheiten

Der systolische Blutdruck soll $< 140 \text{ mmHg}$ eingestellt sein (Empfehlungsklasse IIa, Evidenzgrad B).

Koronare Herzkrankheit

Betablocker werden bei Patienten mit rezentem Myokardinfarkt oder Angina pectoris als Medikamente erster Wahl empfohlen, eventuell in Kombination mit einem CCB. CCBs sind auch in Kombination mit einem ARB empfohlen.

Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer (Referenz: CONSENSUS, SOLVD) und ARBs (Referenz: ATLAS) werden bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (definiert als linksventrikuläre Auswurfraction $\leq 40 \%$) unabhängig von der Symptomatik (NYHA I–IV) empfohlen.

ARBs sind nicht die erste Wahl bei Patienten mit Herzinsuffizienz und $\text{EF} \leq 40 \%$, die trotz optimaler Behandlung mit einem ACE-Hemmer und Betablocker symptomatisch sind, weil nicht die Zugabe von ARBs, sondern die Zugabe von Mineralokortikoidantagonisten sowohl in der randomisierten Aldactone-Evaluation-Studie (Referenz: RALES) als auch in der EMPHASIS-HF-Studie zu einer Reduktion der Gesamtmortalität führte [9].

Ältere Patienten (> 80 Jahre)

Als Zielvorgabe gilt hier, den systolischen Blutdruck zwischen 140 und 150 mmHg einzustellen (Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad A). Das führte in der HYVET-Studie zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Tod. Es gibt derzeit keine Beweise dafür, dass verschiedene Klassen von Blutdruckmedikamenten effektiver bei jüngeren Patienten als bei älteren wirken, weil in einer Metaanalyse, die HYVET einschloss, keine Reduktion von Tod nachweisbar war [10].

Therapieresistente arterielle Hypertonie

Diese ist definiert als ein Blutdruck, der durch Lebensstilmodifikation und adäquate medikamentöse Therapie (mindestens 3 Medikamente, davon eines ein Diuretikum) nicht $< 140 \text{ mmHg}$ systolisch und/oder $< 90 \text{ mmHg}$ diastolisch gesenkt werden kann. Der Begriff resistente Hypertonie ist umstritten, da schlechte Compliance, mangelnde Aufklärung, ein nicht diagnostiziertes Conn-Syndrom oder Unterdosierungen

eine scheinbare Therapieresistenz erzeugen können. Eine echte Therapieresistenz dürfte selten sein.

Die renale Denervierung ist eine theoretisch vielversprechende Methode zur Behandlung der therapieresistenten Bluthochdruckerkrankung, aber es fehlen Langzeitstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit im Vergleich zur bestmöglichen Medikamenteneinnahme. Während in SYMPLICITY die Ordinationsblutdruckwerte eindrucksvoll gesenkt wurden, waren die ambulanten 24-Stunden-Blutdruckwerte nach 6 und 12 Monaten nur um wenige Prozent gesenkt. Rezent haben die Daten der SYMPLICITY-HTN-3-Studie den Enthusiasmus für renale Denervation stark gedämpft. Die Daten dieser verblindeten Studie zeigten, dass Blutdrucksenkung nach interventioneller Nierenarterienablation zwar die Sicherheitsendpunkte erfüllte, aber bezogen auf den Studienendpunkt den systolischen Ordinationsblutdruck über 6 Monate signifikant zu senken, nicht besser war als die Scheintherapie [11].

Bei Patienten mit atherosklerotischer Nierenarterienstenose, Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz zeigte sich in der rezenten CORAL-Studie erneut, dass Nierenarterienstenting das Auftreten klinischer Ereignisse (Endpunkt bestehend aus Tod durch kardiovaskuläre oder renale Ereignisse, Myokardinfarkt, Insult, Hospitalisierung wegen progressiver renaler Dysfunktion und Nierentransplantation) nicht reduzieren kann, wenn mit einer optimalen medikamentösen Therapie verglichen wurde [12]. In die Studie wurden 947 Patienten mit angiographisch dokumentierter Nierenarterienstenose (Stenosegrad mindestens 60 %) randomisiert, bei denen zusätzliche eine Hypertonie (behandelt mit mindestens 2 Antihypertensiva) oder eine chronische Nierenerkrankung bestand. Die Randomisierung (1:1) erfolgte entweder in eine Gruppe mit Stenting und medikamentöser Therapie bzw. in eine Gruppe mit alleiniger medikamentöser Therapie. Alle Teilnehmer in beiden Behandlungsgruppen erhielten eine gerinnungshemmende Therapie und andere, protokollbasierte medizinische Therapien zur Kontrolle der Blutdruck-, Glukose- und Lipidwerte. Über eine Follow-up-Periode von 43 Monaten unterschied sich die Rate des primären zusammengesetzten Endpunkts nicht signifikant zwischen jenen Patienten, die Stenting zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie erhielten, und denjenigen, die alleine eine optimale medikamentöse Therapie erhielten (35,1 % bzw. 35,8 %; $p = 0,58$). Im Follow-up wurde eine geringe Reduktion des systolischen Blutdrucks zugunsten der Stent-Gruppe beobachtet ($-2,3$ mmHg, 95 %-CI: $-4,4$ bis $-0,2$; $p = 0,03$).

■ Weitere Highlights der Hypertensiologie 2013

1. *ENCOREd: Meta-analysis of Renal Denervation in 10 European Expert Centers* zeigt hohe Non-Responder-Raten [13, 14]. Diese erste Metaanalyse von Blutdruckveränderungen 6 Monate nach renaler Denervation in 10 europäischen Zentren, die an der *European Network Coordinating Research on Renal Denervation Study* (ENCOREd) beteiligt waren, zeigte eine Reduktion des systolischen Ordinationsblutdrucks um 17,6 mmHg und des ambulanten 24-Stunden-Blutdrucks um 5,9 mmHg [15]. Die Non-Re-

sponder-Raten sind mit 10–40 % hoch und im Lichte der SYMPLICITY-3-Daten plausibel.

2. Die *Combination of Olmesartan and CCB or Low Dose Diuretics in High Risk Elderly Hypertensive Patients Study* (COLM) zeigt, dass > 75-jährige hypertensive Patienten mit CCB bessere klinische *outcomes* und weniger *adverse events* haben als mit Diuretika [16].

3. Das *Second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial* [17] zeigt, dass intensive Blutdrucksenkung bei Patienten mit akuter intrazerebraler Blutung (ICH) sicher und effektiv ist.

Hauptfrage der Studie war, ob Patienten mit akuter ICH, die innerhalb einer Stunde einen Blutdruck < 140 mmHg erreichten, gegenüber der Guideline-gemäßen Senkung auf < 180 mmHg einen Vorteil hätten.

Patienten ($n = 2839$) mit akuter spontaner ICH und systolischen Blutdruckwerten von 150–220 mmHg wurden innerhalb von 6 Stunden zur intensiven ($n = 1403$) oder zur Standard-Therapiegruppe ($n = 1436$) randomisiert. Während der primäre Endpunkt Tod und/oder schwere Beeinträchtigung in beiden Gruppen gleich war (52 % versus 55,6 % in der Standardgruppe [OR: 0,87; 95 %-CI: 0,75–1,01; $p = 0,06$]), traten in der intensiven Behandlungsgruppe weniger schwere Beeinträchtigungen (40 %) auf als in der Standardgruppe (43,6 %; $p = 0,05$).

4. Die Messung der Blutdruckdifferenz zwischen rechtem und linkem Arm lässt das kardiovaskuläre Risiko von neu manifestierten Hypertonikern mit Diabetes voraussagen [18]. Eine Studie an 727 Diabetikern und 285 Kontrollen zeigte, dass Interarm-Blutdruckdifferenzen mit schwererer Gefäßerkrankung assoziiert sind und für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko stehen.

5. *The Telemonitoring and Self-Management in the Control of Hypertension trial* (TASMIN-SR; ISRCTN87171227) zeigte, dass Patienten, die „Selbstmanagement“ betreiben, signifikant niedrigere Blutdruckwerte als Kontrollen aufwiesen [19].

Das Ziel der Studie war es festzustellen, ob selbstständige Blutdruckmessungen inklusive der Eigentitration von Medikamenten bei Hochrisikopatienten effektiv sind [20]. In der primären Analyse war der mittlere systolische Blutdruck in der Selbstmanagement-Gruppe niedriger (128,2 mmHg; 95 %-CI: 125,9–130,4), verglichen mit der Standardgruppe (137,8; 95 %-CI: 135,4–140,3), wobei die Selbstmanagement-Gruppe nach 12 Monaten mehr Antihypertensiva einnahm.

6. Kardiovaskulärer Schutz durch antihyperglykämische Medikamente: Metformin wurde als First-line-Therapie für Diabetes mellitus Typ 2 nach den Ergebnissen von UKPDS34 gegeben, die eine 39%ige Risikoreduktion für Myokardinfarkt bei jenen 342 übergewichtigen T2DM-Patienten zeigte, die mit Metformin gegenüber konventioneller Diabetes-Therapie behandelt wurden (RR: 0,61; 95 %-CI: 0,41–0,89; $p = 0,01$) [21]. Eine Metaanalyse von 5 randomisierten Studien (inklusive UKPDS und ACCORD [22]) zeigte eine 17%ige Reduktion des Risikos für nichtfatalen

Myokardinfarkt (OR: 0,83; 95%-CI: 0,75–0,93) und eine 15%ige Reduktion des Risikos für Neuauftreten einer koronaren Herzkrankheit (OR: 0,85; 95%-CI: 0,77–0,93) mit blutzuckersenkender Therapie verglichen mit Standard-Blutdruckmedikation [23]. Bei den 33.040 T2DM-Patienten in dieser Metaanalyse fand sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Schlaganfall oder in der Gesamtmortalität.

■ Zusammenfassung

- Die neuen *ESC/ESH Hypertension Guidelines* vereinfachen Blutdruckziele auf < 140/90 mmHg.
- Ein kausaler Zusammenhang zwischen hohem Blutdruck und Gefäßsteifigkeit scheint erwiesen.
- Die EUROASPIRE-IV-Daten zeigen, dass nur 45 % europäischer Risikopatienten Blutdruck-Zielwerte erreichen.
- Strukturelle Schäden am Herz-Kreislauf-System (Linksventrikelhypertrophie und Karotisstenose) sind unabhängige Risikofaktoren für inzidenten Diabetes mellitus bei arterieller Hypertonie – mit einer Verdopplung des Risikos.
- SYMPLICITY HTN-3 zeigte keinen Effekt der renalen Ablation auf ambulant gemessene Blutdruckwerte verglichen mit einer scheinbehandelten Kontrollgruppe.
- Für katheterinterventionelle Methoden zur Blutdruckkontrolle wie renale Ablation und Nierenarterienstenting fehlen positive Daten aus randomisierten Studien.

■ Relevanz für die Praxis

Der Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Europa ist hoch mit 30–45 % Anteil an der kardiovaskulären Sterberate. Die vorliegende Zusammenfassung bringt den Leser auf den derzeitigen Stand des Wissens und beleuchtet auch sehr rezente Studienergebnisse. Ziel der antihypertensiven Therapie ist die Senkung der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, damit ist Hypertonie für jeden Internisten eine wichtige Erkrankung.

■ Interessenkonflikt

IT verneint einen Interessenkonflikt.

IML hat von AstraZeneca, Bayer, GSK und Servier Vortragshonorare erhalten.

Literatur:

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.

2. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308: 875–81.

3. Izzo R, de Simone G, Trimarco V, et al. Hypertensive target organ damage predicts incident diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2013; 34: 3419–26.

4. Watschinger B, Arbeiter K, Auer J, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der

arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *J Hypertens* 2013; 17: 99–108.

5. McHenry CM, Atkinson AB, Hunter SJ, et al. Effects on insulin action of adding low-dose thiazide to angiotensin-converting enzyme inhibitor in essential hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 800–5.

6. McLaughlin DM, Atkinson AB, Ennis CN, et al. Comparison of effects of combined ACE inhibitor and low-dose thiazide diuretic with ACE inhibitor alone on insulin action in patients with hypertension and Type 2 diabetes: a double-blind crossover study. *Diabet Med* 2008; 25: 631–4.

7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.

8. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.

9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847. Erratum in: *Eur Heart J* 2013; 34: 158.

10. Antikainen RL, Beckett N, Peters R, et al.; HYVET Study Group. Prevalence and covariates of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2013; 31: 1224–32.

11. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al.; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.

12. 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.

13. Jin Y, Persu A, Staessen JA. Renal denervation in the management of resistant hypertension: current evidence and perspectives. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 511–8.

14. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of pla-

cebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.

15. Schlaich MP, Bart B, Hering D, et al. Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2214–20.

16. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al.; COLM study investigators. Rationale, study design and implementation of the COLM study: the combination of OLMesartan and calcium channel blocker or diuretic in high-risk elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2009; 32: 163–7.

17. Delcourt C, Stapf C, Tzourio C, et al. The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial (INTERACT2): protocol and baseline characteristics of patients included in France. *Rev Neurol (Paris)* 2012; 168: 321–7.

18. Clark CE, Greaves CJ, Evans PH, et al. Inter-arm blood pressure difference in type 2 diabetes: a barrier to effective management? *Br J Gen Pract* 2009; 59: 428–32.

19. McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 163–72.

20. O'Brien C, Bray EP, Bryan S, et al. Targets and self-management for the control of blood pressure in stroke and at risk groups (TASMIN-SR): protocol for a randomised controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 21.

21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.

22. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.

23. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–72.

Univ.-Prof. Dr. med. Irene Lang

Geboren 1959. 1984 Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Wien. 2004 Universitätsprofessorin. Seit 2008 Stellvertretende Leiterin der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien.

Spezialgebiete: stabile ischämische Herzkrankung, Myokardinfarkt, Hypertonie, Thrombose, Herzversagen, Gefäßbiologie



Renale Sympathikusdenervierung 2014 in Österreich: Update der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

T. Weber¹, R. Zweiker², C. Koppelstätter³, T. Lambert⁴, H. Brussee², B. Eber¹, J. Auer⁵, M. C. Brandt⁶, U. Hoppe⁶, K. Hohenstein⁷, S. Horn⁸, R. R. Wenzel⁹, B. Watschinger⁷

Kurzfassung: Wenn eine ausreichende Blutdrucksenkung nicht gelingt, ist die kurz- und mittelfristige kardiovaskuläre Prognose bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (ungenügende Blutdruckkontrolle unter ≥ 3 ausreichend dosierten Antihypertensiva), insbesondere aber bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie (ungenügende Blutdruckkontrolle unter ≥ 5 ausreichend dosierten Antihypertensiva) schlecht.

Die renale Sympathikusdenervierung (RSD) ist ein interventionelles Verfahren, bei dem Energie (Radiofrequenzenergie oder Ultraschall) im Lumen der Nierenarterien abgegeben wird, um die in der Adventitia verlaufenden Fasern des Sympathikus zu veröden.

Vermutlich über eine Senkung des Sympathikotonus können bei einem Großteil therapieresistenter Patienten ausgeprägte Senkungen des Office-Blutdrucks beobachtet werden (Daten aus den initialen, teils unkontrollierten Studien und aus unterschiedlichen Registern). Eine kleine randomisierte Studie zeigte eine geringere, aber klinisch relevante Senkung des 24-Stunden-Blutdrucks.

Eine neue, doppelblinde, kontrollierte Studie (Sham-Behandlung in der Kontrollgruppe) zeigte 6 Monate nach RSD einen im Vergleich zu den Vorstudien geringeren Abfall von Office- und 24-Stunden-Blutdruck, wobei sich der Blutdruckabfall in der gesamten Interventionsgruppe (im Gegensatz zur Subgruppe der Kaukasier) nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. Die Intervention führte zu keinen relevanten Nebenwirkungen.

Die RSD-Richtliniengruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie empfiehlt, in Abänderung und Ergänzung zu den im Jahr 2012 publizierten Richtlinien für die Durchführung einer RSD derzeit folgendes Vorgehen: Aufgrund des hohen Risikos einer mit ≥ 5 Medikamenten nicht kontrollierbaren Hypertonie (therapierefraktäre Hypertonie) kann eine RSD bei ausgewählten Patienten dieser Gruppe mit dem Patienten diskutiert und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Voraussetzung sind ein 24-Stunden-Blutdruck-Mittelwert $> 145/90$ mmHg und die Berücksichtigung der im Artikel erwähnten zusätzlichen Voraussetzungen.

Schlüsselwörter: Therapieresistente Hypertonie, therapierefraktäre Hypertonie, renale Sympathikusdenervierung

Abstract: Renal Sympathetic Denervation in Austria 2014: Update of the Recommendations of the Austrian Society of Hypertension. If elevated blood pressure cannot be controlled, short- and mid-term cardiovascular prognoses are poor in patients with resistant hypertension (blood pressure uncontrolled with ≥ 3 antihypertensive, adequately dosed drugs), but in particular in patients with refractory hypertension (blood pressure uncontrolled with ≥ 5 antihypertensive drugs in adequate dose).

Renal sympathetic denervation (RSD) is a novel interventional technique to deliver radiofrequency or ultrasound energy into the lumen of the renal arteries to ablate sympathetic fibers located in the adventitia of the vessel.

Presumably mediated by a reduction in sympathetic tone, pronounced reductions in office blood pressure could be observed following RSD in the initial, uncontrolled, clinical trials, in one small randomised trial, and in registries. A small randomised trial showed a smaller, but clinically relevant reduction in 24-hour blood pressure.

A new randomized, double-blind, controlled trial (sham treatment in the control group) showed a lower reduction in office and 24-hour blood pressure at 6 months following RSD, as compared to previous studies, with no significant differences in blood pressure reduction between the RSD group and the sham group in the overall study population (but with a significant difference favoring RSD in caucasian patients). In this trial, RSD was free of relevant side effects at 6 months.

The present position paper of the Austrian Society of Hypertension's working group on RSD recommends the following considerations with respect to RSD, amending previous statements of the Society: due to the high risk of refractory hypertension (uncontrolled blood pressure with ≥ 5 drugs), RSD can be discussed for selected patients of this group and performed, following careful cost-benefit analysis. *Conditio sine qua non* is a 24-hour mean blood pressure $> 145/90$ mmHg and consideration of the requirements as outlined in this article. **J Hypertonie 2014; 18 (2): 54–60.**

Key words: resistant hypertension, refractory hypertension, renal sympathetic denervation

■ Präambel

Die vorliegenden Empfehlungen sollen behandelnden Ärzten Unterstützung für den möglichen Einsatz der renalen Sympathikusdenervierung in der Therapie hypertensiver Patienten bieten. Sie sind allgemeiner Natur und richten sich explizit an Ärzte, da diese aufgrund ihrer medizinischen Ausbildung in der Lage sind, individuell sinnvolle und notwendige Ab-

weichungen von den Empfehlungen einzuschätzen und vorzunehmen, wenn diese aufgrund einer speziellen Situation (z. B. Unverträglichkeiten für multiple Antihypertensiva) erforderlich sind. Jeder Arzt, der sich auf die Empfehlungen bezieht, ist dafür verantwortlich, die Sinnhaftigkeit, Anwendbarkeit sowie deren Umsetzung im jeweiligen Einzelfall zu überprüfen. Die Empfehlungen richten sich primär nicht an andere Berufsgruppen und sind in ihrer Art daher nicht ohne weiteres bzw. ohne vorherige Diskussion als Grundlage für Entscheidungen anderer Fachgruppen, z. B. administrativer oder regulatorischer Institutionen, geeignet.

■ Therapieresistente und therapierefraktäre Hypertonie

Therapieresistente Hypertonie

Die therapieresistente Hypertonie wird als Nichterreichen der Blutdruckzielwerte trotz Therapie mit zumindest 3 sinnvoll kombinierten antihypertensiven Medikamenten in maximal

Eingelangt am 12. Mai 2014; angenommen am 14. Mai 2014

Aus der ¹Kardiologischen Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen; ²Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; dem ³Rehabilitationszentrum Münster; der ⁴Kardiologischen Abteilung, Allgemeines Krankenhaus Linz; ⁵Kardiologischen Abteilung, Krankenhaus Braunau; ⁶Universitätsklinik für Innere Medizin II, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg; ⁷Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ⁸Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ⁹Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Zell am See

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Thomas Weber, II. Interne Abteilung/Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: thomas.weber@klinikum-wegr.at

tolerierter Dosis und unter Einschluss eines Diuretikums definiert. Die Prävalenz der resistenten Hypertonie dürfte 5–10 % aller Hypertoniker betragen [1]. In selektierten Studienkohorten, z. B. in der INVEST-Studie (KHK-Patienten), kann die Prävalenz bis zu 38 % betragen [2]. Patienten mit nicht kontrollierter Hypertonie weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf [2, 3].

Zur Bestätigung der Therapieresistenz ist zwingend ein 24-Stunden-Blutdruckmonitoring zum Ausschluss einer Weißkittelhypertonie erforderlich.

Therapierefraktäre Hypertonie

Rezente wurde von der Gruppe von Calhoun der Begriff „therapierefraktäre Hypertonie“ geprägt [4]: Ausgegangen ist man von Patienten, bei denen eine Blutdruckkontrolle trotz maximaler Therapie und ≥ 3 Visiten an einer Hypertonieklinik über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nicht möglich war. Insgesamt waren etwa 10 % der als „therapieresistent“ zugewiesenen Patienten betroffen. Die Patienten wiesen eine höhere Rate an manifesten kardiovaskulären Erkrankungen (früherer Schlaganfall, Herzinsuffizienz) auf. Sie nahmen im Durchschnitt 6 verschiedene Antihypertensiva ein und wiesen ein schlechteres Ansprechen auf Aldosteronantagonisten im Vergleich zu den erfolgreich behandelten resistenten Hypertonikern auf (Blutdrucksenkung 13/7 mmHg vs. 24/9 mmHg). Das Attribut „therapierefraktär“ definierte dann Calhoun als Nichterreichen der Blutdruckzielwerte unter ≥ 5 Antihypertensiva [5]. Die Prävalenz der refraktären Hypertonie betrug in einer großen Populationsstudie [5] 0,5 % der antihypertensiv behandelten Patienten, 3,6 % der Patienten mit resistenter Hypertonie und 41,7 % der Patienten, die ≥ 5 Antihypertensiva einnahmen. Bei den Patienten mit refraktärer Hypertonie traten Diabetes mellitus sowie Organschäden häufiger auf. Das 10-Jahres-Risiko für KHK und Schlaganfall (Framingham-Modell) war im Vergleich zur Gesamtgruppe der Hypertoniker etwa doppelt so hoch (17,5 und 20,8 % vs. 7,9 und 9,5 %) [5]. In einem großen Atherosklerose-Register (REACH, > 53.000 Patienten) betrug die Prävalenz der resistenten Hypertonie 12,7 % und die der refraktären Hypertonie (unter Anwendung obiger Definition) 1,9 %. Patienten mit refraktärer Hypertonie hatten ein absolutes Risiko von 21,3 %, innerhalb von 4 Jahren ein schweres kardiovaskuläres Ereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) zu erleiden [6].

■ Bedeutung von Aldosteronantagonisten

Die Verordnung von Aldosteronantagonisten kann in vielen Fällen zu einer signifikanten Blutdrucksenkung führen. In der ASPIRANT-Studie [7] wurde die Gabe von 25 mg Spironolacton mit Placebo verglichen (117 Patienten mit resistenter Hypertonie wurden doppelblind zu 25 mg Spironolacton oder Placebo randomisiert, Daten von 55 bzw. 56 Patienten wurden ausgewertet). Die Blutdrucksenkung betrug in der Spironolacton-Gruppe nach 8 Wochen 14,6/6,6 mmHg (Office-Blutdruck [BD]) bzw. 13,8/4,2 mmHg (24-h-BD), in der Placebo-Gruppe 8,1/4,1 mmHg (Office-BD) bzw. 4,0/3,2 mmHg (24-h-BD), die Unterschiede somit beim Office-BD 6,5/2,5 mmHg und beim 24-h-BD 9,8/1,0 mmHg.

■ Bedeutung der Therapieadhärenz (Adherence)

Eine bessere Adhärenz ist mit einer besseren Prognose vergesellschaftet [8]. Allerdings beginnen laut rezenter Übersichtsartikel [9, 10] bis zu 10 % der Patienten erst gar nicht damit, die verordneten Antihypertensiva einzunehmen, 8–30 % beenden die Therapie im ersten Monat, 50 % im ersten Jahr [10]. Lebensstilmaßnahmen werden oft nur kurzfristig durchgeführt.

Eine mangelnde Adhärenz ist oft schwer einschätzbar bzw. nachzuweisen [11]. Objektive Methoden zur Überprüfung sind im klinischen Alltag kaum einsetzbar. Die simple Befragung des Patienten ist nicht immer verlässlich. Andere Methoden wie Fragebögen oder das Zählen von übriggebliebenen Blistern oder Tabletten sind leicht manipulierbar und oft wenig glaubwürdig [10]. Eine Überprüfung der Adhärenz ist grundsätzlich mittels elektronischer Medikamentenboxen, die die Medikamentenentnahme registrieren (*medication event monitoring system* [MEMS]), mittels (komplexer) Fragebögen sowie Verknüpfung mit Daten zur Tablettenabgabe in Apotheken oder auch mittels Blut- bzw. Harnanalysen zum Nachweis der Antihypertensiva bzw. ihrer Metabolite (*therapeutic drug monitoring*) möglich.

In einer Studie [12], in der alle Patienten initial eine komplette Medikamenteneinnahme berichteten, zeigten 22 % der Patienten eine partielle Nichtadhärenz (zumindest 1 Medikament nicht nachweisbar) und 32 % der Patienten eine komplette Nichtadhärenz (kein Medikament nachweisbar). Als Gründe der Nichtadhärenz wurden auf gezieltes Befragen Gedächtnisprobleme, Erschöpfungszustände und Medikamentenkosten angegeben. Nach Diskussion der Gründe mit den Patienten fand sich bei der nächsten Visite bei 16 Patienten mit initialer Nichtadhärenz eine BD-Reduktion von 46/26 mmHg. In einer weiteren Studie [13] fand sich bei 53 % der Patienten (40/76) mit resistenter primärer Hypertonie eine Nichtadhärenz (30 % komplett, 70 % partiell), wobei keine Unterschiede bezüglich der Antihypertensivaklassen bestanden.

Mögliche Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz sind 1× tägliche Dosierungen, Verwendung langwirksamer Antihypertensiva und Fixkombinationen. Ausreichende Erklärungen über die Notwendigkeit, die Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen der Antihypertensiva sind erforderlich.

Im Rahmen der Abklärung vor einer möglichen RSD führen manche Zentren zum Ausschluss eines Therapieversagens aufgrund von Nichtadhärenz eine 24-h-BD-Messung nach beobachteter Medikamenteneinnahme durch. Dies ist eine einfach durchführbare Maßnahme zur Abschätzung der prinzipiellen Wirksamkeit der verordneten Antihypertensiva.

■ Renale Sympathikusdenervierung: Blutdruckeffekte

Hintergrund des Konzepts der Sympathikusbeeinflussung ist, dass ein erhöhter Sympathikotonus in zahlreichen Studien mit diversen Ausprägungen der arteriellen Hypertonie in Zusammenhang gebracht werden konnte [14]. In den ersten Jahr-

Tabelle 1: Patientenbezogene Faktoren, die eine renale Sympathikusdenervierung rechtfertigen können

Erhöhte Blutdruckwerte im ambulanten Blutdruckmonitoring 24-Stunden-Durchschnitt > 145/90 mmHg
Optimierte medikamentöse Therapie zumindest über 3 Monate ≥ 5 synergistisch wirkende Antihypertensiva in maximal verträglicher Dosierung inklusive Therapie/Versuch mit Spironolacton
Evaluierung hinsichtlich Adhärenz
Ausschluss einer Pseudoresistenz
Ausschluss einer behandelbaren sekundären Hypertonie
Optimierte Komedikation
Optimierte Lebensstilfaktoren
Hohes kurz- oder mittelfristiges kardiovaskuläres Risiko
GFR > 45 ml/Min.
Geeignete Anatomie der Nierenarterien
Alter > 18 und < 85 Jahre

zehnten des 20. Jahrhunderts, als keine wirksame und verträgliche medikamentöse Therapie zur Verfügung stand, stellte die chirurgische Sympathektomie in ausgewählten Patienten eine erfolgreiche Therapiemöglichkeit zur Blutdrucksenkung dar [15]. Die renale Sympathikusdenervierung (RSD) ist ein interventionelles Verfahren, bei dem Energie (Radiofrequenzenergie oder Ultraschall) im Lumen der Nierenarterien abgegeben wird, um die in der Adventitia verlaufenden Fasern des Sympathikus zu veröden [16].

■ Ausmaß der Blutdrucksenkung (Office-Messung) nach RSD in unkontrollierten Studien/Registern

In ersten unkontrollierten Studien mit relativ kleinen Fallzahlen zeigte sich bei Patienten mit resistenter Hypertonie (nach obiger Definition eigentlich bei Patienten mit refraktärer Hypertonie) eine Senkung des Office-BD 6 Monate nach der Intervention von meist > 25/10 mmHg [17–20]. Die Office-BD-Senkung blieb auch nach 3 Jahren erhalten (–32/–14 mmHg) [21]. In einer rezenten Auswertung eines globalen Registers mit knapp 1000 Patienten beträgt die Senkung des systolischen Office-BD 6 Monate nach dem Eingriff 11,9 mmHg [22]. Der wichtigste Prädiktor für eine Senkung des BD ist die Höhe des Ausgangsblutdrucks vor der RSD. Während Patienten mit einem Ausgangs-Office-systolischen Blutdruck (SBD) < 140 mmHg nach 6 Monaten einen Blutdruckanstieg von 14,2 mmHg aufwiesen, sank der Office-SBD bei Patienten mit Ausgangs-Office-SBD-Werten zwischen 140 und 159 mmHg um 4,6 mmHg und bei Ausgangswerten von ≥ 160 mmHg um 21,4 mmHg.

In einer Metaanalyse der unkontrollierten Studien lag die Senkung des Office-BDs nach 6 Monaten bei 25/10 mmHg [23].

■ Ausmaß der Blutdrucksenkung (24-h-Messung) nach RSD in unkontrollierten Studien/Registern

Um einen möglichen Weißkitteffekt zu untersuchen, wurden etwa 350 Patienten evaluiert. Sechs Monate nach der Intervention

betrug die Reduktion des 24-h-BD bei *true resistant hypertensives* (Office-BD und 24-h-BD erhöht) 10,2/4,9 mmHg. Bei *pseudo-resistant hypertensives* (Office-BD erhöht, 24-h-BD normal) blieb der 24-h-BD praktisch unverändert [24].

Die Senkung des 24-h-BD nach RSD ist deutlich geringer ausgeprägt als die Senkung des Office-BD (Tab. 1). Sie beträgt meist 5–10 mmHg (systolischer BD).

■ Ausmaß der Blutdrucksenkung (Office- und 24-h-Messung) nach RSD in randomisierten Studien

In einer randomisierten, kontrollierten nichtverblindeten Studie (SYMPPLICITY HTN-2) [25] betrug die Senkung des Office-BD nach 6 Monaten 32/12 mmHg in der RSD-Gruppe, während der BD in der Kontrollgruppe unverändert blieb (+1/0 mmHg). In einer Untergruppe (n = 45) wurden 24-h-BD-Messungen durchgeführt, die BD-Senkung betrug 11/7 mmHg in der RSD-Gruppe und 3/1 mmHg in der Kontrollgruppe.

Vor Kurzem wurde mit SYMPPLICITY HTN-3 die erste, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie zur Sympathikusdenervierung publiziert [26]. Sowohl die Patienten als auch die nachbetreuenden Ärzte wurden hinsichtlich der Behandlungsmodalität (RSD bzw. Nierenangiographie als Sham-Prozedur unter Analgosedierung) im Unklaren gelassen. Die Screeningphase vor Randomisierung betrug 2 Wochen und die Patienten wurden von den nachbetreuenden Ärzten weiterbehandelt. Trotz der strikten Empfehlung im Protokoll, die antihypertensive Medikation in den ersten 6 Monaten nach dem Eingriff nicht zu ändern, wurden Änderungen in 38 % der RSD-Gruppe und 40 % der Sham-Gruppe vorgenommen. Mehr als die Hälfte der Interventionisten hatte nur geringe Erfahrung (≤ 2 Interventionen) mit dem Kathetersystem.

Bei den 364 Patienten der RSD-Gruppe kam es nach 6 Monaten zu einer Absenkung des Office-BD um 14/7 mmHg und des 24-h-BD um 7/4 mmHg, bei den 171 Patienten der Sham-Gruppe um 12/5 mmHg (Office-BD) und 5/3 mmHg (24-h-BD). Die BD-Unterschiede zum Ausgangs-BD waren signifikant, die Unterschiede zwischen den Gruppen allerdings nicht.

Afroamerikaner in der RSD-Gruppe (Subgruppenanalyse) hatten nach 6 Monaten einen höheren BD (Office-SBD) als in der Sham-Gruppe. Die übrigen Studienteilnehmer (überwiegend Kaukasier) zeigten eine statistisch signifikant stärkere Senkung des Office-SBD in der RSD-Gruppe (Unterschied 6,6 mmHg).

Die Senkung des Office-SBD in der RSD-Gruppe und in der Sham-Gruppe war stark vom Ausgangs-BD abhängig. In der RSD-Gruppe sank der SBD um 6,6, 13,8 und 25,7 mmHg bei einem Ausgangs-SBD von < 170, 170–184 bzw. > 184 mmHg.

In der RSD-Gruppe konnte signifikant häufiger eine Senkung des Office-SBD und Office-diastolischen Blutdrucks (DBD; um zumindest 10 mmHg) beobachtet werden (58,3 vs. 48,5 und 37,7 vs. 28,4 %; p = 0,02 für beide Vergleiche).

Tabelle 2: Blutdruckeffekte nach renaler Sympathikusdenervierung in ausgewählten Studien

Studie/Autor [Ref]	Journal/Kongress	Jahr	n	Design	Alter	Office-BD initial	24-h-BD initial	Δ Office-BD nach 6 Monaten	Δ 24-h-BD nach 6 Monaten
SYMPPLICITY HTN-1 [17]	<i>Lancet</i>	2009	45	U	58	177/101	–	–22/–11	–
SYMPPLICITY HTN-1 [21]	<i>Lancet</i>	2014	88	U	57	175/88 (?)	–	–26/–11	–
SYMPPLICITY HTN-2 [25]	<i>Lancet</i>	2010	52	R	58	178/97	–	–32/–12	–
			20					–	–11/–7
			25					–	–3/–1
GSR [37]	ESC 2013	2013	1158	Reg	60	164/89	–	–	–
						≥ 140	–	–15/–6	–9/–5
						≥ 160	–	–19/–8	–10/–5
						≥ 180	–	–29/–17	–13/–9
EnligHTN I [19]	<i>Eur Heart J</i>	2013	46	U	60	176/96	150/83	–26/–10	–10/–6
Persu [28]	<i>J Hum Hyper</i>	2014	109	U (10 Zentren)	58	174/98	157/91	–18/–7	–6/–3
Ezzahti [38]	<i>J Hypertens</i>	2014	17	U	51	165/102	152/94	–6/–3	–3/–1
Völz [39]	<i>Blood Press</i>	2014	14	U	–	169/96	158/88	–17/–9	–6/–3
Zuern [40]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2013	50	U	60	174/95	157/89	–	–8/–4
Ott [27]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2013	54	U	64	151/83	149/81	–13/–7	–14/–7
Davis [23]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2013	249	MA/U	–	–	–	–25/–10	–
Mahfoud [24]	<i>Circulation</i>	2013	303	U	63	172/92	154/86	–	–10/–5
			43 <i>true res</i>	U	63	161/87	121/74	–	+1/0
			43 <i>pseudores</i>						
Brinkmann [41]	<i>Hypertension</i>	2012	12	U	62	157/85	–	0/0	–
Brandt [32]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2012	110	U	64	181/91	–	–29/–7	–
Lambert [42]	<i>Clin Cardiol</i>	2014	81	U	–	170/88	144/86	–16/–5	–4/–2
SYMPPLICITY HTN-3 [26]	<i>N Engl J Med</i>	2014	364	RDB	58	180/96	159/88	–14/–7	–7/–4
						< 170	–	–7	–
						170–184	–	–14	–
						> 184	–	–26	–
			171	Sham	56	180/99	160/91	–12/–5	–5/–3

U: unkontrollierte Studie; R: randomisierte Studie; RDB: randomisierte doppelblinde Studie; Reg: Register; MA: Metaanalyse; true res: *truly resistant*; pseudores: *pseudoresistance*; GSR: Global SYMPPLICITY Register

Nur eine Studie zeigte eine relevante BD-Senkung nach RSD bei Patienten mit milder bis mittelschwerer Hypertonie (Office-BD 140/90–160/100). Interessanterweise waren in dieser Untersuchung die 24-h-BD Werte (149/81 mmHg) gleich hoch wie der Office-BD [27].

■ Sind die Blutdruckeffekte durch RSD einheitlich?

Zu beachten ist, dass die BD-Senkung nach RSD ganz unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Die angegebenen Mittelwerte können hier leicht einen falschen Eindruck erwecken. Studien, in denen die BD-Verläufe der einzelnen Patienten aufgeschlüsselt sind, bilden die Realität viel besser ab [28]. Man kann dieses sehr unterschiedliche Ansprechen natürlich auch aus den Standardabweichungen ablesen (da das BD-Ansprechen im Wesentlichen normalverteilt ist): So lag die BD-Senkung (Office-SBD) in der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie in der RSD-Gruppe im Mittel bei 14 mmHg. Die Standardabweichung betrug 24 mmHg. Das bedeutet, dass ⅓ aller Patienten

zwischen einer BD-Steigerung um 10 mmHg und einer BD-Senkung um 38 mmHg lagen. Die Streuungen im 24-h-BD sind geringer, hier lagen ⅓ der Patienten in der RSD-Gruppe zwischen einer BD-Zunahme (24-h-SBD) von 8 mmHg und einer BD-Senkung von 22 mmHg. Man könnte also von Patienten mit fehlendem Ansprechen, solchen mit durchschnittlichem Ansprechen und solchen mit überdurchschnittlichem Ansprechen ausgehen. Diese Streuung der BD-Verläufe ist auch in Medikamenten- oder Placebogruppen randomisierter Studien [7] oder eben in der Sham-Gruppe der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie anzutreffen.

■ Auswahl der Patienten zur renalen Sympathikusdenervierung

Bereits in den initialen Untersuchungen zur RSD wurde ein großer Teil jener Patienten (44 %), bei welchen eine RSD in Betracht gezogen wurde, nicht in die Studien eingeschlossen [25]. Die Gründe waren vorwiegend zu niedriger BD bei der wiederholten Messung sowie ungeeignete Anatomie der

Tabelle 3: Akutkomplikationen der renalen Sympathikusdenervierung

Studie/Autor	Journal/Kongress	Jahr	n	Komplikation
SYMPPLICITY HTN-1 [21]	<i>Lancet</i>	2014	153	1 Dissektion 3 Leistenhämatome
GSR [37]	ESC 2013	2013	1158	1 Dissektion 4 Pseudoaneurysmen 4 Kreatininanstiege 1 <i>end-stage renal disease (unrelated)</i>
SYMPPLICITY HTN-2 [43]	<i>Circulation</i>	2012	46	1 Dissektion 1 Pseudoaneurysma
Ott [27]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2013	54	0 Akutkomplikationen
Persu [28]	<i>J Hum Hypertens</i>	2013	109	8 Leistenhämatome 1 transiente Verschlechterung der Nierenfunktion
EnligHTN I [19]	<i>Eur Heart J</i>	2013	46	0 Dissektion 8 Leistenhämatome 0 Kreatininanstieg > 50 %
SYMPPLICITY HTN-3 [26]	<i>N Engl J Med</i>	2014	364 (RSD)	0 terminale Niereninsuffizienz 5 Anstieg Serum-Kreatinin > 50 % 1 Embolie mit Endorganschaden 1 vaskuläre Komplikation 0 Nierenarteriendissektion mit Intervention

Nierenarterien. In der rezenten Doppelblindstudie [26] wurden von 1441 primär untersuchten Patienten 880 nicht randomisiert. Die Hauptursachen waren wiederum zu niedrige BD-Werte bei wiederholter Messung sowie Weißkittelhochdruck, ein unzureichendes medikamentöses Regime bzw. eine zu schlechte Nierenfunktion.

Auch in retrospektiven Analysen von Hypertoniezentren betrug der Anteil an Patienten, die für eine RSD infrage kamen, nur 0,8 % [29] bzw. 1,2 % [30] aller Hypertoniker. Bei vorselektierten Patienten, die zur RSD an ein Zentrum zugewiesen waren, kam nur 1/3 [31] für den Eingriff in Betracht. Die Ausschlussgründe waren ähnlich jenen, die in kontrollierten Studien beobachtet wurden (d. h. zu niedriger BD bei Zweitmessung, Weißkittelhochdruck, sekundäre Hypertonie, verbleibende medikamentöse Optionen und Zurückziehen der Patienteneinwilligung).

■ Effekte der renalen Sympathikusdenervierung auf Organschäden und klinische Endpunkte

In nichtrandomisierten Studien und Fallserien wurden günstige Effekte der RSD auf Linksherzhypertrophie [32, 33], diastolische Herzfunktion [32, 33], Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen [34, 35] sowie auf die Inzidenz an Patienten mit Albuminurie [36] nachgewiesen. Studien zu klinischen Endpunkten liegen derzeit nicht vor.

■ Akutkomplikationen und mögliche negative Spätfolgen der renalen Sympathikusdenervierung

Sowohl in den Studien- als auch in den Registerdaten zeigte sich ein geringes Maß an Nebenwirkungen (Tab. 2, 3). In der doppelblind-randomisierten Studie lag die Nebenwirkungsrate

nicht signifikant über dem Niveau der Sham-Intervention [26]. Im Rahmen der Intervention kam es sehr selten zu Dissektionen am Nierenarterienostium, die eine Stentimplantation erforderten. Einzelne Fallberichte beschreiben das Auftreten von Nierenarterienstenosen im Langzeitverlauf (nach derzeitigem Wissensstand < 1 %), die bis dato ebenfalls komplikationslos mittels Katheterintervention behandelt werden konnten [44] und die meist [45], aber nicht immer [persönliche Mitteilung Chr. Koppelstätter] mit einem erneuten BD-Anstieg assoziiert sind. Die Nierenfunktion scheint innerhalb der ersten 6 Monate [26] und auch im Langzeitverlauf stabil zu bleiben [21].

■ Bewertung der Studienlage und Empfehlungen zur renalen Sympathikusdenervierung bei therapierefraktärer Hypertonie

1. Die therapierefraktäre Hypertonie (fehlendes Erreichen der BD-Zielwerte unter zumindest 5 sinnvoll kombinierten Antihypertensiva in maximal verträglicher Dosierung) ist ein ernstes Krankheitsbild, bei dem eine BD-Senkung bzw. -Kontrolle dringend erforderlich ist, um den ungünstigen Spontanverlauf abzumildern. Ziel jeder medikamentösen oder nichtmedikamentösen Intervention bei diesen Patienten ist es, das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu senken.
2. Die RSD ist in der klinischen Routine mit teilweise beträchtlichen BD-Senkungen assoziiert, wobei das individuelle Ansprechen eine große Streubreite aufweist. Dennoch kann die im Einzelfall deutliche BD-Senkung klinisch relevant sein.
3. Eine genaue Abklärung der Hypertonieursache, des Blutdruckverlaufes und eine Überprüfung der antihypertensiven Therapie vor einer eventuellen RSD sind obligat. Dies umfasst neben der 24-h-BD-Messung (ambulant durchge-

Tabelle 4: Mögliche Spätfolgen der renalen Sympathikusdenervierung

Studie/Autor	Journal/Kongress	Jahr	n	Komplikation
SYMPPLICITY HTN-1 [21]	<i>Lancet</i>	2014	153	4 Nierenarterienstenosen: 3 mäßiggradig, 1 neu 80 % 3 Jahre: GFR 83,6 → 74,3 28 Kreatininanstieg > 25 % (meist transient)
SYMPPLICITY HTN-2 [43]	<i>Circulation</i>	2012	46	1 Nierenarterienstenose (Progression)
Persu [28]	<i>J Hum Hypertens</i>	2013	109	3 Progression einer nichtsignifikanten Nierenarterienstenose
EnligHTN 1 [19]	<i>Eur Heart J</i>	2013	46	2 Progression einer vorbestehenden Nierenarterienstenose 1 Progression einer hypertensiven Nierenerkrankung
GSR [22]	ACC	2014	913	6 Monate: 2 terminale Niereninsuffizienzen 6 Monate: 2 Anstieg Serum-Kreatinin > 50 % 6 Monate: 0 Nierenarterienstenose
SYMPPLICITY HTN-3 [26]	<i>N Engl J Med</i>	2014	364 (RSD)	1 Nierenarterienstenose
Lambert [42]	<i>J Cardiovasc Med</i>	2014	32	1 Nierenarterienstenose nach 2 Jahren
Koppelstätter	Pers. Mitteilung	2014	30	1 Nierenarterienstenose nach 6 Monaten

GFR: glomeruläre Filtrationsrate

führt!) den Ausschluss sekundärer Hypertonieursachen, eine Evaluierung hinsichtlich der Medikamentenadhärenz sowie eine Adaptierung der vorbestehenden Medikation (Details siehe frühere Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie [46]). Ein Therapieversuch mit Aldosteronantagonisten muss vor einer Intervention erfolgen, wenn keine Kontraindikation vorliegt.

- Die (Mit-) Betreuung der RSD-Kandidaten muss im Vorfeld der Intervention für mindestens 3 Monate durch einen Hypertoniespezialisten erfolgen (Nachweis fachspezifischer Expertise z. B. durch das Hochdruckdiplom der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie, *ESH Hypertension Expert*, oder Patientenbetreuung an einem *Excellence Center* für Hypertonie der European Society of Hypertension).
- Der 24-h-BD unter zumindest 5-facher Kombinationstherapie muss deutlich erhöht sein (> 145/90 mmHg), um einen Eingriff als Therapieoption anzubieten (siehe letzte Empfehlungen der ÖGH [46]). Da das Ansprechen auf eine RSD sehr stark mit dem Ausgangs-BD korreliert, erscheint derzeit eine RSD bei einem Office-SBD < 170 mmHg nicht sinnvoll, unabhängig vom Vorliegen von Komorbiditäten.
- Wenn tatsächlich eine anders nicht behandelbare therapieresistente Hypertonie und ein daraus resultierendes, hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegen, kann ausgewählten Patienten nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine RSD angeboten werden.
- Der Eingriff muss an einem Zentrum mit Expertise in der Betreuung therapieresistenter Patienten, Erfahrung in der Durchführung interventioneller Eingriffe und im Management potenzieller Komplikationen durchgeführt werden.
- Die RSD soll derzeit im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden.
- Falls aus klinischer Notwendigkeit eine RSD außerhalb von Studienbedingungen durchgeführt wird, sind die

genannten Kriterien (Tab. 1) einzuhalten und der Eingriff sowie der postinterventionelle Verlauf im nationalen TREND-Register zu dokumentieren. Dieses Register dient der wissenschaftlichen Begleitung der Methode (genauere Differenzierung von *Respondern* und *Non-Respondern*) sowie der Erfassung möglicherweise auftretender Nebenwirkungen.

- Patienten nach RSD müssen in Kooperation mit einem Hypertensiologen, idealerweise in engem Kontakt mit dem Interventionszentrum, nachbetreut werden.

■ Interessenkonflikt

TW, JA, MCB, CK, BW und TL: Vortragshonorare und Unterstützung für Kongresse von Medtronic.

UCH: Forschungsunterstützung von Medtronic und Vessix sowie Honorare für Vorträge und Beratung von Medtronic.

RZ, HB, BE, KH, SH und RRW verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014 [Epub ahead of print].
- Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 635–43.
- Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–41.
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 7–12.
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014; 63: 451–8.
- Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1204–14.
- Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57: 1069–75.

8. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598–605.
9. De Geest S, Ruppert T, Berben L, et al. Medication non-adherence as a critical factor in the management of presumed resistant hypertension: a narrative review. *EuroIntervention* 2014; 9: 1102–9.
10. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, et al. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 218–25.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
12. Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 834–5.
13. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 766–74.
14. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.
15. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J Clin Invest* 1935; 14: 27–30.
16. Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B, et al.; European Society of Cardiology. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 34: 2149–57.
17. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
18. Mabin T, Sapoval M, Cabane V, et al. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention* 2012; 8: 57–61.
19. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnLIGHTN I trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2132–40.
20. Ormiston JA, van Pelt N, Stewart R, et al. The RHAS study. Feasibility study to evaluate the Maya (OneShot) Renal hypertension Ablation System for chronic hypertension: 12 months results. Abstract: EuroPCR 2013, Paris.
21. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383: 622–9.
22. Böhm M. Hotline Session, American College of Cardiology 2014.
23. Davis MI, Filion KB, Zhang D, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 231–41.
24. 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.
25. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
26. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
27. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1880–6.
28. Persu A, Jin Y, Azizi M, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 150–6.
29. Hayek SS, Abdou MH, Demoss BD, et al. Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1452–8.
30. Savard S, Frank M, Bobrie G, et al. Eligibility for renal denervation in patients with resistant hypertension: when enthusiasm meets reality in real-life patients. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2422–4.
31. Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, et al. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens* 2013; 31: 1662–8.
32. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 901–9.
33. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1916–23.
34. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, et al. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1956–65.
35. Hering D, Lambert EA, Marusic P, et al. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1893–900.
36. Mahfoud F, Cremers B, Jankar J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 419–24.
37. Böhm M. Vortrag: European Society of Cardiology Congress, 2013.
38. Ezzahmi M, Moelker A, Friesema EC, et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 135–41.
39. Völz S, Andersson B, Manhem K, et al. Effect of catheter-based renal sympathetic denervation on 24-h ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. *Blood Press* 2014 [Epub ahead of print].
40. Zuern CS, Eick C, Rizas KD, et al. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2124–30.
41. 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.
42. Lambert T, Blessberger H, Gammer V, et al. Effects of renal denervation on ambulatory blood pressure measurements in patients with resistant arterial hypertension. *Clin Cardiol* 2014; 37: 307–11.
43. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: One year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2976–82.
44. Vonend O, Antoch G, Rump LC, et al. Secondary rise in blood pressure after renal denervation. *Lancet* 2012; 380: 778.
45. Lambert T, Blessberger H, Grund M, et al. Late renal artery stenosis after percutaneous renal denervation. *J Cardiovasc Med* 2014 (in press).
46. Weber T, Zweiker R, Watschinger B, et al. Clinical application of interventional renal sympathetic denervation: recommendations of the Austrian Society of Hypertension 2012. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 789–98.

PD Dr. Thomas Weber

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



Aus der Sicht der Praxis: Ist die obstruktive Schlafapnoe mit Recht ein Waisenkind in der Hypertensiologie?

P. Fitscha, D. Haoula

Kurzfassung: Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist eine hochprävalente schlafassoziierte Atmungsstörung, welche durch repetitiven Kollaps des Pharynx mit konsekutiven Hypo- oder Apnoen charakterisiert ist und mit Aufwachreaktionen sowie erhöhter Schläfrigkeit am Tag einhergeht. Die OSA kann asymptomatisch verlaufen. Werden die Patienten symptomatisch, dann liegt ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom vor. Es ist durch 4 Kardinalsymptome gekennzeichnet: ausgeprägte Tagesmüdigkeit, häufiges Erwachen in der Nacht mit Nykturie, bereits morgendliche Müdigkeit/Astenie mit und ohne Kopfschmerzen und schweres Schnarchen. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom tritt bei 4 % der Männer und 2 % der Frauen im mittleren Lebensalter auf. Die Prävalenz bei Hypertonikern ist noch höher: Es findet sich bei zirka 50 % der essenziellen Hypertoniker und bis zu 85 % bei therapierefraktärer Hypertonie. Allerdings werden nur 25 % aller Patienten mit OSA diagnostiziert! Die OSA ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und auch – vor allem bei Patienten < 50 Jahre – mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die Behandlung der OSA erfolgt mittels CPAP (*continuous positive airway pressure*). Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass der Blutdruck dadurch langfristig gesenkt werden kann. Aber: In 4 Metaanalysen aus 16 randomisierten kontrollierten Studien (818 Patienten) lag die durchschnittliche Senkung des 24-h-Blutdrucks nur bei ca. 2 mmHg! Die mögliche Ursache für diese geringe Blutdrucksenkung könnte in der unterschiedlichen Methodik der diversen Studien zu sehen sein: placebokontrollierte Kurzzeit- bis Langzeitbeobachtungsstudien, unterschiedliche Fallzahlen und ein heterogener AHI. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die Schwere der OSA (je höher der AHI, desto stärker die Blutdrucksenkung), die Dauer und Regelmäßigkeit der CPAP-Therapie (täglich mindestens 5 Stunden

pro Nacht, Reduktion der AHI um > 50 %, optimal AHI < 10 pro Stunde). Der stärkste antihypertensive Effekt der CPAP-Therapie wurde bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie beobachtet. Nach 2 Monaten fand sich eine signifikante Reduktion des Blutdrucks während des Tages um 14 mmHg systolisch bzw. 9 mmHg diastolisch und in der Nacht um 8 bzw. 3 mmHg. Adipöse Hypertoniker, *non-dipper* oder Patienten mit isolierter nächtlicher Hypertonie sollten ambulant polygraphisch untersucht und bei Vorliegen einer OSA in ein Schlaflabor zugewiesen werden. Die OSA ist aus Sicht der Praxis zu Unrecht ein „Waisenkind“ in der Hypertensiologie. Der Artikel soll das Interesse bei Hausärzten und Internisten reaktivieren, öfter an die OSA zu denken und ein Polygraphie-Screening zu veranlassen!

Schlüsselwörter: Obstruktive Schlafapnoe (OSA), Hypertonie, *continuous positive airway pressure* (CPAP)

Abstract: From the Resident Doctor's Point of View: Is Obstructive Sleep Apnea Rightly an Orphan in Hypertensiology? The obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a highly prevalent sleep-associated breathing disturbance characterized by multiple cessations of respiration during sleep that induce partial arousals and interfere with the physiological cyclic shift between various sleep stages, being responsible for reduced depth of sleep and for daytime somnolence. OSA may be asymptomatic. The most frequent clinical syndrome, defined as obstructive sleep apnea syndrome, includes obstructive sleep apnea and associated symptoms often extending also to wakefulness, such as impaired cognitive function and daytime somnolence. In the general population, prevalence of OSAS is 4 % in men and 2 % in women. In hypertension, the preva-

lence of OSA is even higher: approximately 50 % in essential hypertension and up to 85 % in therapy-refractory hypertension. However, OSA is diagnosed only in 25 %! OSA is associated with increased cardiovascular morbidity and – especially in patients under 50 years of age – with increased mortality. Currently, there is a lack of firm evidence for lifestyle changes for treatment of OSA and hypertension. However, use of CPAP has been consistently shown to reduce blood pressure in OSA, but the average reduction of 24-hour blood pressure was only 2 mmHg in 4 meta-analyses including 16 randomized studies (818 patients)! Methodological differences may be the cause of this low blood pressure reduction: placebo-controlled short- and long-term studies, different patient numbers, and a heterogeneous AHI. Crucial for the success of CPAP is the severity of OSA (the higher the AHI the greater the blood pressure reduction) and the adherence to CPAP therapy (minimum 5 hours per night, reduction of AHI > 50 %, optimal AHI < 10 per hour). Patients with treatment-resistant hypertension may have more robust responses: a significant reduction of day-time blood pressure by 14/9 mmHg and night-time blood pressure by 8/3 mmHg was reported after 2 months of CPAP therapy. Obese patients with arterial hypertension, patients with isolated nocturnal hypertension or a non-dipping pattern should be screened by polygraphy and in case of OSA referred to a sleep laboratory for CPAP therapy. In conclusion, from the resident doctor's point of view, OSA unjustly is an “orphan” in hypertensiology. This paper is intended to stimulate awareness and screening for OSA. **J Hypertonie 2014; 18 (2): 61–5.**

Key words: obstructive sleep apnea (OSA), hypertension, continuous positive airways pressure (CPAP)

■ Einleitung

Hypertoniker haben zu 30 % eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) und OSA-Patienten haben zu > 50 % eine Hypertonie. Die Behandlung mit CPAP (*continuous positive airway pressure*) senkt laut Metaanalysen den erhöhten Druck nur um 2 mmHg. Ist das für die Praxis relevant? Diese 2 mmHg vielleicht nicht, wohl aber die Diagnostik der Schlafapnoe.

Eingelangt am 9. Jänner 2014; angenommen nach Revision am 24. März 2014
Aus der Internistischen Gruppenpraxis Univ.-Prof. Dr. Peter Fitscha und Dr. Diana Haoula, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Fitscha, A-1090 Wien, Nußdorferstraße 60; E-Mail: p.fitscha@aon.at

■ Was ist obstruktive Schlafapnoe?

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist eine hochprävalente schlafassoziierte Atmungsstörung, welche durch repetitiven Kollaps des Pharynx mit konsekutiven Hypo- oder Apnoen charakterisiert ist und mit Aufwachreaktionen sowie erhöhter Schläfrigkeit am Tag einhergeht.

Durch Tonusverlust der Pharynxmuskulatur während des Schlafs entsteht eine Verengung der oberen Atemwege. Die Folge kann ein partieller (Schnarchen) oder kompletter Verschluss der oberen Atemwege mit konsekutivem Atemstillstand (obstruktive Schlafapnoe) sein. Sauerstoffentsättigung, Hyperkapnie und vermehrte Atemarbeit verursachen eine

Tabelle 1: Symptome des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Unregelmäßiges lautes Schnarchen
Durch Partner beobachtete Atempausen im Schlaf
Ausgeprägte Tagesmüdigkeit und Einschlafneigung bei monotonen Tätigkeiten
Bereits morgendliche Müdigkeit und Kopfschmerzen trotz ausreichend langer Schlafdauer
Stammbetonte Adipositas (keine notwendige Bedingung!)
Potenzstörungen
Depressionen

Tabelle 2: Atmungsstörungen im Schlaf

Schnarchen: Nicht obligate Vorstufe zu Obstruktionen
Apnoe: Sistieren der Atmung oder Reduktion < 10 % über mindestens 10 Sekunden
Hypopnoe: Verminderung des Atemflusses um mindestens 50 % und Sättigungsabfall über mindestens 10 Sekunden

Alarmreaktion: Es kommt zu zentralnervösen Weckreaktionen (*arousals*) mit Erhöhung des Muskeltonus und Wiedereröffnung der Atemwege. Der Blutdruck fällt zunächst ab, um dann um 15–80 mmHg anzusteigen. *Arousals* sind somit ein Schutzmechanismus gegen zu lange Atemstillstände, fragmentieren aber den Schlaf und vermindern seine erholsame Funktion.

Begünstigende Faktoren für die OSA sind Adipositas (dicker Hals), Alkohol, die Einnahme von Schlafmitteln und Schlafen in Rückenlage, in welcher durch Dorsalverlagerung der Zunge die pharyngeale Okklusion verstärkt wird.

Eine anatomische Engstellung im Rachen, hervorgerufen durch Übergewicht oder kraniofaziale Anomalien, prädisponiert zu solchen Apnoen. Rauchen, Alkohol und das Alter begünstigen das Auftreten eines OSAS, wobei vor allem Männer im mittleren Lebensalter (< 50 Jahre) betroffen sind. Die Adipositas ist der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe, da das am Hals eingelagerte Fett zu einer zusätzlichen Lumeneinengung im Bereich des Pharynx führt.

Die OSA kann asymptomatisch verlaufen. Werden die Patienten symptomatisch, dann liegt ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom vor. Es ist durch 4 Kardinalsymptome gekennzeichnet: ausgeprägte Tagesmüdigkeit, häufiges Erwachen in der Nacht mit Nykturie, bereits morgendliche Müdigkeit/Asthenie mit und ohne Kopfschmerzen und schweres Schnarchen. Weitere Symptome sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die obstruktive Schlafapnoe ohne Symptome kommt häufig vor: Etwa einer von 5 Erwachsenen hat vermehrte obstruktive Schlafapnoen ohne Symptome (> 5 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde).

Die Prävalenz bei Hypertonikern ist noch höher: Zirka 50 % bei essenzieller Hypertonie und bis zu 85 % bei therapierefraktärer Hypertonie [1–14]. Nur 25 % aller Patienten mit OSA werden diagnostiziert!

Tabelle 3: Schweregrade der OSA

AHI < 5: normal
AHI < 15: mittelgradig
AHI > 30: schwer

Die symptomatische Schlafapnoe (OSAS) kommt wesentlich seltener vor. Betroffen sind 4 % der Männer und 2 % der Frauen im mittleren Lebensalter.

Bei klinisch signifikantem und zu behandelndem OSAS wird bei > 85 % der Patienten die Erkrankung nicht diagnostiziert. Ursache für die ungenügende Diagnostik sind das mangelnde Bewusstsein bei Hausärzten und Internisten sowie die limitierten Möglichkeiten einer Vorfelddiagnostik [3, 15].

Patienten mit OSA haben eine ungünstige Prognose! Das OSAS erhöht das Risiko für tödliche und nichttödliche Verkehrsunfälle und findet sich besonders häufig (30–50 %; schwere OSA in ca. 5 %) bei Berufskraftfahrern [16–21].

Die OSA ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität (arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, linksventrikuläre Hypertrophie und Linksherzinsuffizienz, pulmonale Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Schlaganfall) und auch – vor allem bei Patienten < 50 Jahre – erhöhten Mortalität assoziiert [22].

Neben der obstruktiven Form der Schlafapnoe findet sich vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine zentrale Schlafapnoe, welche bei Patienten mit Hypertonie keine klinische Bedeutung hat.

■ Diagnostik

In der Praxis ist eine Stufendiagnostik – Anamnese, klinische Untersuchung (großer Halsumfang, Adipositas), ambulante Polygraphie, Schlaflabor – angezeigt: Neben der eingehenden Anamnese und der gründlichen körperlichen Untersuchung stehen 2 messtechnische Verfahren zur Diagnosestellung zur Verfügung. Der Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung kann zunächst im Vorfeld mit einer wenig aufwendigen ambulanten Untersuchung (Schlafapnoe-Screening) erhärtet oder weitgehend entkräftet werden. Finden sich bei der ambulanten Screeninguntersuchung Hinweise auf das Vorliegen einer relevanten Erkrankung, wird der Patient zur weiteren Diagnostik und Therapie stationär in ein Schlaflabor zur polysomnographischen Untersuchung eingewiesen.

Die in Tabelle 1 angeführten Symptome weisen auf das Vorliegen einer OSA hin. Zur Quantifizierung der Symptome werden diverse Fragebögen (Epworth Sleepiness Scale [ESS], Stanford- oder Berlin-Fragebogen) eingesetzt.

In der ambulanten Polygraphie wird die Häufigkeit des Auftretens von Schnarchen, Apnoen und Hypopnoen erfasst (Tab. 2). Der Schweregrad wird durch den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI; Auftreten pro Stunde Schlaf) definiert (Tab. 3).

Die Apnoe wird durch einen Atemflussabfall auf $< 20\%$ des Ausgangsflusses mit einer Dauer von > 10 Sekunden, die Hypopnoe als Atemflussabfall auf $< 40\%$ des Ausgangsflusses mit einer Dauer von > 10 Sekunden definiert.

■ Bedeutung der OSA in der Hypertensiologie

Zwischen OSAS und Hypertonie bestehen komplexe Zusammenhänge, die über unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen vermittelt werden. Die Störung der Schlafstruktur, die respiratorischen Anstrengungen und die intermittierende Hypoxie führen über eine anhaltende Erhöhung der sympathischen Aktivität zur Hypertonie [23–28].

Weitere Faktoren sind die endotheliale Dysfunktion (verminderte NO-Produktion, verringerte Vasodilatation und erhöhte Vasokonstriktion), systemische Inflammation, vermehrte Synthese von Endothelin-1 (Folge: Vasokonstriktion und verminderter Baroreflex), Aktivierung von Angiotensin II und des Renin-Angiotensin-Systems mit konsekutiver Aldosteronerhöhung [29–44].

Unabhängig von Störfaktoren wie Alter, Alkohol, Tabakkonsum und Body-Mass-Index (BMI) ist das Risiko einer *De-novo*-Hypertonie umso größer, je schwerer die OSA. Daher wird die obstruktive Schlafapnoe unabhängig von Übergewicht, Alter und Geschlecht in internationalen Guidelines als Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie angesehen.

Es überrascht daher nicht, dass $> 50\%$ der OSA-Patienten Hypertoniker sind, bei schwerer OSA (AHI > 30) sogar $> 60\%$ [45–52]. Umgekehrt hat ungefähr jeder dritte Hypertoniker eine OSA [5, 7, 53–56]; bei therapieresistenter Hypertonie steigt dieser Anteil auf 80% [13].

OSA-Patienten müssen nicht immer einen erhöhten Blutdruck aufweisen, haben aber häufig eine vorwiegend isolierte, diastolische und nächtliche Hypertonie. Bei Patienten < 60 Jahre, nicht aber darüber, wurde eine Assoziation mit einer kombinierten systolischen und diastolischen Hypertonie beschrieben. Charakteristisch ist ein fehlender nächtlicher Blutdruckabfall (*non-dipping*) in der 24-Stunden-Blutdruckmessung als Folge der erhöhten nächtlichen Sympathikusaktivität. Allerdings kann der kumulative Effekt von gestörter Schlafarchitektur, erhöhtem Sympathikotonus und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems auch zu einer Hypertonie während des Tages führen [57–61].

■ Therapie des OSAS mit *Continuous Positive Airway Pressure*: Ist eine Blutdrucksenkung von 2 mmHg genug?

Die Tracheotomie wurde erstmalig 1988 zur Behandlung des schweren OSAS eingeführt. Ein positiver Effekt auf Morbidität und Mortalität konnte nachgewiesen werden [62].

Wegen der fehlenden Invasivität setzte sich die *Continuous Positive Airway Pressure*- (CPAP-) Therapie als überlege-

Tabelle 4: Zielgruppen für die Diagnostik mittels Polygraphie

Patienten mit typischer Symptomatik
Männer
Adipöse Patienten
Patienten mit therapierfraktärer Hypertonie
Fehlender nächtlicher Blutdruckabfall im 24-Stunden-Monitoring
Hypertoniker mit Diabetes mellitus
Hypertoniker mit kardiovaskulären Folgeerkrankungen (KHK, Infarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern)
Postmenopausale Frauen
Hinweis auf Schlafapnoe im 24-Stunden-EKG
Verdächtige nächtliche Rhythmusstörungen im 24-Stunden-EKG (Brady-Tachykardie, SA- und AV-Blockierungen, paroxysmales Vorhofflimmern, gehäufte supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen)

nes Verfahren durch. Bei diesem Verfahren werden durch Applikation von kontinuierlichem Druck über eine Nasenmaske Kollaps und Obstruktion der Atemwege verhindert. Die Schlafqualität verbessert sich, Tagesmüdigkeit und Schläfrigkeit nehmen ab. Die Sympathikusaktivität, das Renin-Angiotensin-System und der Blutdruck normalisieren sich im Akutversuch [63].

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass der Blutdruck auch langfristig gesenkt werden kann. Aber: In 4 Metaanalysen aus 16 randomisierten kontrollierten Studien (818 Patienten) lag die durchschnittliche Senkung des 24-h-Blutdrucks nur bei ca. 2 mmHg!

Ist das also alles? Das Problem besteht darin, dass in diversen Studien verschiedene Methoden angewendet wurden: placebokontrollierte Kurzzeit- bis Langzeitobservationsstudien, unterschiedliche Fallzahlen und ein heterogener AHI [64–67].

Wovon hängt also der Therapieerfolg ab? Im Wesentlichen von der Schwere der OSA (je höher der AHI, desto stärker die Blutdrucksenkung), von der Dauer und Regelmäßigkeit der CPAP-Therapie (täglich mindestens 5 Stunden pro Nacht, Reduktion der AHI um $> 50\%$, optimal AHI < 10 pro Stunde) und von der Vorbehandlung. Das Fehlen einer antihypertensiven Medikation vor der CPAP-Therapie ist ein unabhängiger Prädiktor für die zu erwartende Blutdrucksenkung [5, 67–69].

Der stärkste antihypertensive Effekt der CPAP-Therapie wurde bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie beobachtet. Nach 2 Monaten fand sich eine signifikante Reduktion des Blutdrucks während des Tages um 14 mmHg systolisch bzw. 9 mmHg diastolisch und in der Nacht um 8 bzw. 3 mmHg [70].

Eine Aufstellung der Patientengruppen, die mittels Polygraphie untersucht werden sollen, findet sich in Tabelle 4. Entsprechende Richtlinien wurden rezent im ERS/ESH Task Force Report veröffentlicht [44].

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

1. Die OSA bzw. das OSAS ist hochprävalent und wird nicht ausreichend diagnostiziert.
2. Patienten mit OSA/OSAS haben eine erhöhte Mortalität durch Autounfälle sowie eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.
3. Es gibt Hinweise, dass die CPAP-Therapie die tödlichen Autounfälle und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Männern reduzieren kann.
4. Patienten mit OSA/OSAS haben häufig eine Hypertonie. Umgekehrt haben Hypertoniker sehr oft ein OSAS, insbesondere Patienten mit einer therapieresistenten Hypertonie.
5. Eine CPAP-Behandlung senkt den Blutdruck um etwa 2 mmHg (Metaanalysen).
6. Bei Patienten mit schwerer OSA oder mit therapieresistenter Hypertonie ist eine wesentlich stärkere Blutdrucksenkung unter CPAP-Therapie um bis zu 11 mmHg (24-Stunden-Messung!) möglich.
7. Bei symptomatischen Patienten wird durch CPAP die Lebensqualität verbessert.
8. Adipöse Hypertoniker, *non-dipper* oder Patienten mit isolierter nächtlicher Hypertonie sollten ambulant polygraphisch untersucht werden und bei Vorliegen einer OSA in ein Schlaflabor zugewiesen werden.
9. Die OSA ist aus Sicht der Praxis zu Unrecht ein „Waisenkind“ in der Hypertensiologie. Der Artikel soll das Interesse bei Hausärzten und Internisten reaktivieren, an die OSA öfter zu denken und ein Polygraphie-Screening zu veranlassen!

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe nur aus dem Blickwinkel des Hypertensiologen zu betrachten und nach dem Ausmaß der Blutdrucksenkung zu beurteilen, die in Metaanalysen erreicht wurde, wird der Bedeutung dieser Atmungsstörung nicht gerecht. Schlafapnoe bedeutet für die Betroffenen ein höheres Mortalitätsrisiko; höhere kardiovaskuläre und andere Morbiditäten und schlechtere Lebensqualität. Da die Diagnose einfach und die Therapie effizient ist, sollten Schlafapnoe-Fragebögen (z. B. Berliner Fragebogen) in jeder Allgemeinarzt- und Internistenpraxis aufliegen und insbesondere Männer im mittleren Lebensalter [3] aufgefordert werden, diese auszufüllen.

Literatur:

1. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85–90.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–39.
3. Young T, Evans L, Finn L, et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705–6.
4. Grote L, Hedner J, Peter JH. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients

with sleep-related breathing disorder. *J Hypertens* 2001; 19: 683–90.

5. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190–5.
6. Hirshkowitz M, Karacan I, Gurakar A, et al. Sleep apnea, erectile dysfunction, and occult sleep apnea. *Sleep* 1989; 12: 223–32.
7. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005–8.
8. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373–6.

9. Sjöström C, Lindberg E, Elmäsry A, et al. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002; 57: 602–7.
10. Williams AJ, Houston D, Finberg S, et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1019–22.
11. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 111–5.
12. Isaksson H, Svanborg E. Obstructive sleep apnea syndrome in male hypertensives, refractory to drug therapy. Nocturnal automatic blood pressure measurements: an aid to diagnosis? *Clin Exp Hypertens A* 1991; 13: 1195–212.
13. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271–7.
14. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 679–85.
15. Kapur V, Strohl KP, Redline S, et al. Under-diagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath* 2002; 6: 49–54.
16. Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, et al. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1014–21.
17. Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, et al. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep* 2000; 23: 383–9.
18. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordeiro-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999; 340: 847–51.
19. Young T, Blustein J, Finn L, et al. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20: 608–13.
20. Ellen RB, Marshall SC, Palayew M, et al. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 193–200.
21. Lavie P. Mortality in sleep apnoea syndrome: a review of the evidence. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 203–10.
22. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pepin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens* 2009; 3: 431–43.
23. Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, et al. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1609–17.
24. Tamisier R, Gilmartin GS, Launois SH, et al. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J Appl Physiol* 2009; 107: 17–24.
25. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, et al. Fourteen nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011; 37: 119–28.
26. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003; 26: 15–9.
27. Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, et al. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. *J Sleep Res* 1996; 5: 42–50.
28. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Effect of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans. *J Physiol* 2006; 574: 605–13.
29. Ryan S, Ward S, Heneghan C, et al. Predictors of decreased spontaneous baroreflex

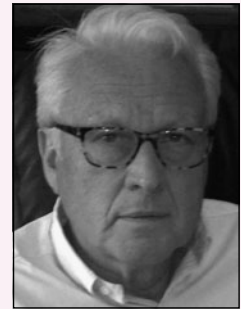
- sensitivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007; 131: 1100–7.
31. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35–51.
32. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660–7.
33. Barcelo A, Elorza MA, Barbe F, et al. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J* 2001; 17: 728–32.
34. Lin L, Finn L, Zhang J, et al. Angiotensin-converting enzyme, sleep-disordered breathing, and hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1349–53.
35. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125: 112–7.
36. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453–9.
37. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996; 14: 577–84.
38. Chung S, Yoon IY, Shin YK, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2007; 30: 997–1001.
39. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 187–91.
40. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–10.
41. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, et al. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2000; 89: 493–8.
42. Agustí AG, Barbe F, Togores B. Exhaled nitric oxide in patients with sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 231–5.
43. Haight JS, Djupesland PG. Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Breath* 2003; 7: 53–62.
44. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61–6.
45. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al.; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 523–38.
46. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
47. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, et al. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72–7.
48. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2289–95.
49. Grote L, Ploch T, Heitmann J, et al. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1875–82.
50. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479–82.

51. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000; 283: 1829–36.
52. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. Arch Intern Med 1997; 157: 1746–52.
53. Fischer J, Raschke F. Die Prävalenz der Obstruktion der extrathorakalen Atemwege bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Pneumologie 1993; 47: 151–7.
54. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. Am Heart J 1984; 108: 373–6.
55. Peter JH. Hat jeder dritte Patient mit essentieller Hypertonie ein undiagnostiziertes Schlafapnoe-Syndrom? Dtsch Med Wochenschr 1986; 111: 556–9.
56. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 111–5.
57. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. J Hypertens 2005; 23: 521–7.
58. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, et al. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: Lessons from periodic examination screening. Am J Hypertens 2003; 16: 236–9.
59. Evéquo D, Michel F, Solèr M, et al. Sleep apnea syndrome and hypertension: lack of nocturnal blood pressure reduction. Eur J Intern Med 1992; 4: 131–6.
60. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, et al. Blood pressure “dipping” and “non-dipping” in obstructive sleep apnea syndrome patients. Sleep 1996; 19: 382–7.
61. Wilcox I, Grunstein RR, Collins FL, et al. Circadian rhythm of blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Blood Press 1992; 1: 219–22.
62. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Chest 1988; 94: 1200–4.
63. Pankow W, Nabe B, Lies A, et al. Influence of obstructive sleep apnoea on circadian blood pressure profile. J Sleep Res 1995; 4 (Suppl 1): 102–6.
64. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscarriello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Arch Intern Med 2007; 167: 757–64.
65. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension 2007; 50: 417–23.
66. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lung 2007; 185: 67–72.
67. Mo L, He QY. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2007; 87: 1177–80.
68. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003; 107: 68–73.
69. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure. A placebo trial. Hypertension 2000; 35: 144–7.
70. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. Eur Respir J 2003; 21: 241–7.

Univ.-Prof. Dr. Peter Fitscha

Geboren 1944. 1964–1970 Medizinstudium an der Universität Wien. 1973 Ius practican-di, 1994 Facharzt für Angiologie, 1985 für Kardiologie.

Gegenwärtig in der Gruppenpraxis Prof. Fitscha und Dr. Haoula in Wien tätig.



**STARKE
BLUTDRUCKSENKUNG**
unter 140 mmHg SBD verlässlich
über 24h.^{1,2}

COMPLIANCE FÖRDERN
durch Fixkombination³

Einfach-3-fach
kombinieren mit einer Tablette!



Einfach 3-fach
EXFORGEHCT®
amlodipine besylate/valsartan/hydrochlorothiazide

Aldosteron bei Präeklampsie*

M. Mohaupt

Aus der Universitätsklinik für Nephrologie, Hypertonie und Klinische Pharmakologie, Inselspital, Bern, Schweiz

■ Aldosteronabhängige Veränderungen in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft kommt es zu einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 12 kg ohne und 14,5 kg mit Ödembildung [1]. Das Plasmavolumen nimmt dabei um ca. 1,5 l zu, zusätzlich kommen ca. 2,5–5 l interstitielles Ödem hinzu, da täglich ca. 2–6 mmol Na⁺ retiniert werden. Es kommt zu einem massiven Anstieg des Aldosterons und einer begleitenden Plasmavolumenexpansion sowie zu einer Senkung des Blutdrucks [2]. Wir fanden kürzlich, dass erst eine deutlich höhere Natriumzufuhr in der Schwangerschaft im Vergleich zum nichtschwangeren Zustand die Aldosteronsekretion hemmt, d. h. Aldosteron und Natrium scheinen relativ entkoppelt zu sein [3].

Wir konnten neben der Wirkung auf die Plasmavolumenexpansion zeigen, dass Aldosteron zu einem vermehrten Trophoblastwachstum führt und fanden größere Plazenten in Abhängigkeit von höherer Aldosteronverfügbarkeit [4]. Bei Aldosteronsynthese-*Knock-out*-Mäusen und bei verringerter Aldosteronverfügbarkeit beim Menschen kam es zum Bild einer intrauterinen Wachstumsretardierung [5], wobei sich u. a. eine verminderte Nabelschnurdurchblutung fand [4].

■ Regulation der Aldosteronproduktion in der Schwangerschaft und Präeklampsie

Renin stellt einen wichtigen Regulator der Aldosteronproduktion dar. Allerdings nimmt die Menge des gebildeten Aldosterons je Renin über die Schwangerschaft zu. Dies ist nicht allein durch eine verstärkte Reninwirkung erklärbar. Zudem ist völlig unverständlich, warum bei einer ausgeprägten Plasmavolumenexpansion die Aldosteronsynthese nicht eher unterdrückt wird. All dies lässt sich nur erklären, wenn ein weiterer Regulator eingeführt wird.

Dazu haben wir uns Beobachtungen aus der Präeklampsie zunutze gemacht. Eine Präeklampsie, klassisch ein Syndrom aus maternaler arterieller Hypertonie und einer Proteinurie, ist moderner ausgedrückt eine Erkrankung mit einer endothelialen Dysfunktion, welche verschiedene Organe mit einer entsprechenden Organprädisposition betrifft. Sie geht mit einem reduzierten Plasmavolumen bereits vor dem Auftreten einer Hypertonie einher [6]. Interessanterweise ist dabei das Aldosteron nicht kompensatorisch gesteigert, sondern, wie wir und andere zeigen konnten, deutlich reduziert [7]. Wir konnten als *proof of concept* zeigen, dass ein Teil der gestörten Aldosteronproduktion genetisch vermittelt wird [7]. Da die adrenale

Hormonsynthese, wie in vielen anderen Drüsen ebenfalls, von einer intakten Endothel-Epithel-Interaktion abhängt, war es jedoch naheliegend, bei der Endothelerkrankung Präeklampsie den Auslösemechanismus genauer anzusehen. VEGF wird von seinem löslichen Rezeptor sFlt-1, welches bei einer Präeklampsie insbesondere von der Plazenta vermehrt gebildet wird, in der mütterlichen Zirkulation abgefangen und steht vermindert zur Verfügung. Wir konnten in verschiedenen Modellsystemen klar zeigen, dass VEGF die Aldosteronproduktion ganz spezifisch stimuliert und diese Stimulation durch sFlt-1 inhibiert wird [8]. Dies erklärt auch das Paradoxon einer reduzierten Aldosteronsynthese trotz eines eingeschränkten Plasmavolumens, das in der Vergangenheit zu skurrilen Hypothesen wie „*overflowing*“, „*underfilling*“ oder „*normal filling*“ Anlass gab.

■ Möglichkeiten, einen Aldosteronmangel in der Schwangerschaft zu kompensieren

Interessanterweise nehmen Schwangere deutlich mehr Kochsalz zu sich, als dies außerhalb einer Schwangerschaft zu beobachten ist [3]. Die einfache Vorstellung, ein genetisches Aldosterondefizit mit einer vermehrten Salzzufuhr zu behandeln, haben wir bei einer betroffenen Schwangeren umgesetzt. Dabei konnten wir beobachten, dass der Blutdruck bei der Patientin mit einer vermehrten Kochsalzeinnahme (bis zu 23 g/d) deutlich sank. Erst nach Beendigung der Schwangerschaft erlangte sie eine normale Salzsensitivität wieder [9]. Vergleichbares fand sich in einer alten Studie aus Irland, wo unter einer ähnlich hohen Kochsalzeinnahme eine Senkung der Präeklampsiehäufigkeit und der fetalen Mortalität beobachtet wurde [10]. Im Tierversuch können wir mit Kochsalz die intrauterine Wachstumsretardierung bei Aldosteronmangel vermindern [5]. Neueste eigene Daten zeigen, dass Kochsalzzufuhr bei den meisten Schwangeren im ersten Trimester zu einer Blutdrucksenkung führt [3]. Versuche mit einer Reduktion der Kochsalzzufuhr in randomisierten Studien zur Reduktion der Präeklampsiehäufigkeit waren erfolglos.

Jedoch stehen randomisierte, gut kontrollierte Studien zur erhöhten Kochsalzeinnahme beim Menschen über die gesamte Schwangerschaft noch aus. Wir planen jedoch eine solche Studie in einem Hochrisikokollektiv von Frauen mit einer Familienanamnese einer Präeklampsie bzw. einer bereits durchgemachten Erkrankung. Weitere offene Fragen beziehen sich u. a. auf die Möglichkeit, den Schwangerschaftsverlauf anlässlich einer frühen Aldosteronbestimmung vorherzusagen.

Ein erklärendes Schema zu den Zusammenhängen zwischen molekularer Regulation und Umweltbedingungen auf den Fetus sowie die Plazenta ist in Abbildung 1 dargestellt [3].

* Extended Abstract zum Vortrag im Rahmen des 45th Annual Meeting Swiss Society of Nephrology vom 04.–06.12.2013 in Interlaken

Siehe Printversion

Abbildung 1: Die Aldosteronproduktion hängt von genetischen Faktoren, der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems und humoralen Faktoren wie VEGF und sFlt-1 in der Schwangerschaft ab. Aldosteron verbessert die plazentare und fetale Situation und erhöht das Plasmavolumen. Damit nimmt die plazentare Ischämie ab und weniger endothelschädigende Faktoren werden freigesetzt. Dadurch sinkt dann der Blutdruck und das Endothelleck wird verhindert, das Plasmavolumen bleibt erhalten. Ist unzureichend Aldosteron verfügbar, übernimmt Kochsalz einen Teil der Aldosteronfunktionen. Nachdruck aus [3] mit Genehmigung von Lippincott Williams & Wilkins.

Literatur:

1. Lindheimer MD, Katz AI. Fluid and electrolyte metabolism in normal and abnormal pregnancy. In: Arieff AI, De-Fronzo RA (eds). Fluid Electrolyte and Acid-Base Disorders. Churchill Livingstone, New York, 1985; 1041–86.
2. Chapman, AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. Kidney Int 1998; 54: 2056–63.
3. Gennari-Moser C, Escher G, Kramer S, et al. Normotensive blood pressure in pregnancy: the role of salt and aldosterone. Hypertension 2014; 63: 362–8.
4. Gennari-Moser C, Khankin EV, Schuller S, et al. Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. Endocrinology 2011; 152: 263–71.

sterone and cortisol. Endocrinology 2011; 152: 263–71.

5. Todkar A, Di Chiara M, Loffing-Cueni D, et al. Aldosterone deficiency adversely affects pregnancy outcome in mice. Pflugers Arch 2012; 464: 331–43.
6. Gallery ED, Hunyor SN, Gyory AZ. Plasma volume contraction: a significant factor in both pregnancy-associated hypertension (preeclampsia) and chronic hypertension in pregnancy. Q J Med 1979; 48: 593–602.
7. Shojaati K, Causevic M, Kadereit B, et al. Evidence for compromised aldosterone synthase enzyme activity in preeclampsia. Kidney Int 2004; 66: 2322–8.
8. Gennari-Moser C, Khankin EV, Escher G, et al. Vascular endothelial growth factor-A and

aldosterone: relevance to normal pregnancy and preeclampsia. Hypertension 2013; 61: 1111–7.

9. Farese S, Shojaati K, Kadereit B, et al. Blood pressure reduction in pregnancy by sodium chloride. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1984–7.

dium chloride. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1984–7.

10. Robinson M. Salt in pregnancy. Lancet 1958; 1: 178–81.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Markus G. Mohaupt
Universitätsklinik für Nephrologie, Hypertonie und Klinische
Pharmakologie
Inselspital
CH-3010 Bern
E-Mail: markus.mohaupt@insel.ch



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



KIDNEY
MEETS
HEART
MEETS
MUSIC



WWW.OEGHN-2014.AT



Durch meine Brille: Vom Voodoo zum Beipackzettel

J. Slany

Schon in grauer Urzeit verfluchten unsere Vorfahren unlieb-same Zeitgenossen und wandten Zaubersprüche an, um Tod und Pestilenz über sie kommen zu lassen. Uralte Mythen und unsere Hausmärchen berichten darüber und über die beachtlichen Erfolge solcher verbaler Attacken. Aus jüngerer Zeit gibt es unzählige Berichte von Augenzeugen über afrikanische Zauberer, asiatische Schamanen und lateinamerikanische Hexer beiderlei Geschlechts, die mit magischen Ritualen nicht nur Kranke heilen, sondern auch Verderben bis zum unerklärlichen Tod des Opfers hervorrufen können. Zugegeben, die Dokumentation von Erkrankungen und Todesfällen durch Voodoo-Zauber genügt nicht wissenschaftlichen Standards. Sofern nicht mit Gift nachgeholfen wird, handelt es sich dabei höchstwahrscheinlich um extreme Nocebo-Wirkungen (*Noce-re* = schaden, *nocebo* = ich werde schaden oder *No[Pla]cebo*, also das negative Pendant zu Placebo).

Evidenz für Nocebo-Effekte gibt es vor allem aus dem Bereich der heute unerlässlichen schonungslosen Aufklärung der Patienten über unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten, Impfungen, Untersuchungen, Interventionen und Operationen. Das wahrscheinlich bekannteste Beispiel für Nocebo-Wirkung stammt aus einer schon länger zurückliegenden Studie an Patienten mit instabiler Angina pectoris, die niedrig dosiertes Aspirin erhielten. Jene, die über mögliche gastro-intestinale Unverträglichkeiten informiert worden waren, brachen die Medikation wegen entsprechender Beschwerden 6x häufiger ab als jene, die nicht aufgeklärt worden waren. Das pikanteste Beispiel lieferte eine italienische Forschergruppe, die männliche Hypertoniker mit einem Betablocker behandelte. Jene Patienten, denen gesagt worden war, dass der Betablocker erektile Dysfunktion auslösen kann, klagten 10x so häufig darüber wie jene, die keine Information über die Medikation erhalten hatten. Ich kenne übrigens kein einziges Hochdruckmittel, dessen Beipackzettel nicht auf die Möglichkeit einer Sexualstörung hinweist. Die italienischen Forscher konnten auf elegante Weise die erektile Funktion ihrer Patienten wieder herstellen, nämlich mit Viagra-Placebos. Der groteskeste Nocebo-Bericht stammt indessen aus Australien. Im Rahmen der Einführung eines neuen Generikums zur Schilddrüsen substitution – Zusammensetzung und Dosierung waren weitgehend ident mit dem bisher verwendeten Mittel – entfesselten die Medien eine Kampagne gegen das neue Präparat wegen angeblicher Nebenwirkungen mit dem Erfolg, dass die

Berichte darüber fast auf das Zweitausendfache der üblichen hinaufschnellten. Selbst Placebos können durch entsprechende „Aufklärung“ zu Nocebos werden: Bis zu ¼ der Teilnehmer von Doppelblindstudien entwickelt im Placeboarm Nebenwirkungen!

Als gemeinsame, aber nicht einzige psychologische Nenner von Voodoo-Opfern, Impfverweigerern und Medikamenten-absetzern sind Neigung zu Ängstlichkeit, Depressionen und Somatisierungstendenz, negative Erwartungshaltung, Suggestibilität und Verunsicherung beschrieben worden. Der Volksmund sagt offenbar zu Recht: Zu Tode gefürchtet ist auch gestorben. Nocebos können auch als sich selbst erfüllende Pro- phezeiungen interpretiert werden. Wer jedenfalls einmal eine Nebenwirkung erfahren hat, sei sie objektiv oder eingebildet, neigt in Zukunft zu weiteren. Wir alle kennen doch unter unseren Patienten wahre Weltmeister im Erleiden von Medikamen- tenunverträglichkeiten. Die Folgen sind durchaus gravierend und kostenintensiv: multiple Therapieumstellungen, Verord- nung zusätzlicher Medikamente zur Behebung der Nebenwir- kung und Untersuchungen zur deren Abklärung. Aus meiner Sicht gehört die gießkannenartige Verordnung von Protonen- pumpenhemmern zur teuren und keineswegs harmlosen Pro- phylaxe von Nocebo-Wirkungen. Und zuletzt der Therapie- abbruch, dessen deletäre Auswirkungen gerade bei der Hyper- tonie bestens belegt, aber schwer bezifferbar sind.

Nocebos sind allgegenwärtig. Der Biowetterbericht in der Ta- geszeitung, der Kreislaufbeschwerden, Migräne und andere Unpässlichkeiten verheißt und möglicherweise Krankmeldun- gen nach sich zieht, die Warnung vor Nahrungsmittelknapp- heit mit nachfolgenden Hamsterkäufen, die Gewinnwarnung an der Börse, die einige reicher und viele ärmer macht. Ich bin sicher, es fällt Ihnen noch eine Menge weiterer Beispie- le ein. Versuchen wir, Nocebos in unserem Wirkungsbereich so gering wie möglich zu halten. Was die Aufklärung unserer Patienten betrifft, informieren wir sie auf die gleiche Weise, wie wir es im eigenen Fall gerne hätten.

Korrespondenzadresse:

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

Leserbrief

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

Werte Herren,

mit Interesse habe ich den sehr instruktiven Fallbericht von Kollegen Fasching über eine ältere Patientin mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 gelesen (J Hypertonie 2014; 18 [2]: 32–30). Einem alten Kliniker wie mir drängen sich allerdings folgende Fragen auf:

1. Warum war das Systolikum bei mittelgradiger Aortenstenose im 2. ICR links und nicht rechts zu hören?
2. Wie war das EKG (abgesehen von Vorhofflimmern)? Gab es Zeichen der Linkshypertrophie? Der Ischämie?

Außerdem glaube ich, dass diese Patientin von einer Umstellung auf ein DOAK (besser nicht Pradaxa wegen der Niereninsuffizienz) statt Marcoumar profitieren würde. Sie muss ohnehin schon RR und Blutzucker kontrollieren, da fiele wenigstens die Gerinnungskontrolle weg.

Mit besten Grüßen und Gratulation zu dem auch sonst sehr interessant gestalteten Heft,

Univ.-Prof. Dr. Michael Weissel
Facharzt für Innere Medizin
(Endokrinologie & Stoffwechsel, Kardiologie)
A-1080 Wien, Schöllergasse 1

Lieber Professor Weissel!

Danke für das aufmerksame Studium der Kasuistik – man merkt, dass Sie ein langjähriger Kliniker sind!

Das Systolikum ist in der physikalischen Untersuchung schriftlich links lokalisiert beschrieben, klassischerweise müsste es bei Aortenstenose im rechten 2. ICR (zumindest lauter) zu hören sein.

Im EKG fanden sich tatsächlich Zeichen der Linkshypertrophie und auch entsprechende Endteilveränderungen, die ischämiebedingt sein könnten. Eine weitere Abklärung der Koronarsituation wurde aber nicht durchgeführt (Aetas, AZ).

DOAK wäre sicherlich eine Alternative gewesen. Die Patientin hatte aber bisher unter Marcoumar keine Komplikationen berichtet, daher ist (auch aus Kosten- und Genehmigungsgründen) vorläufig keine Umstellung erfolgt.

Peter Fasching
peter.fasching@wienkav.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 65

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten, Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten, Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten, Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten, Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Überzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum. Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Überzug:** Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb). Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Überzug:** Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb). Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Überzug:** Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb). Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Überzug:** Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamid-derivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteil. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase. Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten. Gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB) – einschließlich Valsartan – oder Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie. Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonist, rein (Valsartan), in Kombination mit Dihydropyridin-Derivaten (Amlodipin) und Thiazid-Diuretika (Hydrochlorothiazid), ATCCode: C09DX01 Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht.** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den verfügbaren Fachinformationen zu entnehmen.

Stand der Information: 11/2013.

Hypertension News-Screen

R. Zweiker

■ Blood Pressure Load Does Not Add to Ambulatory Blood Pressure Level for Cardiovascular Risk Stratification

Li Y, et al. *Hypertension* 2014; 63: 925–33.

Abstract

Experts proposed blood pressure (BP) load derived from 24-hour ambulatory BP recordings as a more accurate predictor of outcome than level, in particular in normotensive people. We analyzed 8711 subjects (mean age, 54.8 years; 47.0 % women) randomly recruited from 10 populations. We expressed BP load as percentage (%) of systolic/diastolic readings $\geq 135/\geq 85$ mmHg and $\geq 120/\geq 70$ mmHg during day and night, respectively, or as the area under the BP curve (mmHg $\times$ h) using the same ceiling values. During a period of 10.7 years (median), 1284 participants died and 1109 experienced a fatal or nonfatal cardiovascular end point. In multivariable-adjusted models, the risk of cardiovascular complications gradually increased across deciles of BP level and load ($P < 0.001$), but BP load did not substantially refine risk prediction based on 24-hour systolic or diastolic BP level (generalized $R[2]$ statistic ≤ 0.294 %; net reclassification improvement ≤ 0.28 %; integrated discrimination improvement ≤ 0.001 %). Systolic/diastolic BP load of 40.0/42.3 % or 91.8/73.6 mmHg $\times$ h conferred a 10-year risk of a composite cardiovascular end point similar to a 24-hour systolic/diastolic BP of 130/80 mmHg. In analyses dichotomized according to these thresholds, increased BP load did not refine risk prediction in the whole study population ($R[2] \leq 0.051$) or in untreated participants with 24-hour ambulatory normotension ($R[2] \leq 0.034$). In conclusion, BP load does not improve risk stratification based on 24-hour BP level. This also applies to subjects with normal 24-hour BP for whom BP load was proposed to be particularly useful in risk stratification.

Blutdrucklast ade

Big data – gemeint ist ein Übermaß an mathematischen Daten – ist in aller Munde. Einerseits sind große Datenmengen ein Segen, weil Messergebnisse mit mehr Daten genauer und prädiktiver werden, andererseits sind sie aber für Nichtspezialisten und allgemeine Anwender immer schwerer zu durchschauen.

In der Beurteilung des Blutdruckverhaltens wissen wir schon lange, wie wichtig eine Vielzahl von Messpunkten für die Sicherung der Diagnose, die Beurteilung der Therapiekontrolle und vor allem für die Vorhersage der Prognose eines individuellen Patienten ist. Das ambulante Blutdruckmonitoring stellt eine solche große Messungsanzahl zur Verfügung. Die damit erhobenen Daten erlauben die Berechnung einer Reihe von Parametern, die in den vergangenen Jahren in hundert Studien sowohl im Querschnitt als auch longitudinal mit einer verbesserten prädiktiven Aussagekraft für das Auftreten von Endorganschäden und/oder kardio- und zerebrovaskulä-

ren Ereignissen korreliert werden konnten. Dies hat unter anderem in Großbritannien, aber auch in Österreich, zur Integration dieser Messmethode in die nationalen Empfehlungen zur Diagnose der Hypertonie geführt.

Das vorliegende Paper hat nunmehr die Hypothese geprüft, welche Parameter des 24-Stunden-Blutdrucks am ehesten eine relevante Aussage für zukünftige Ereignisse zulassen. Dafür wurde eine internationale Datenbank ausgewertet, die aus einem Zusammenschluss von 10 Kohorten gebildet wurde und 8711 Patienten umfasst. Die Nachverfolgungszeit betrug im Mittel 10,7 Jahre. Getestet wurde Folgendes: Über längere Zeiträume (z. B. 24 Stunden) erhobene Blutdruckdaten werden in Auswertungen als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt. Als alternative Darstellungsmethode können aber auch die Prozentwerte der Messungen über vorher definierte Grenzen errechnet werden (z. B. die Anzahl der Messwerte $> 130/80$ mmHg während der Tageszeit bzw. $> 120/70$ mmHg während der Nachtstunden). Diese Parameter werden als Blutdruck-Load bezeichnet. In ähnlicher Weise wurde übrigens früher in Österreich die Diagnose Hypertonie mittels Blutdruckselbstmessungen definiert (> 25 % der Messungen $> 135/85$ mmHg). Eingeführt wurde die Möglichkeit der Darstellung des Blutdruck-Load im 24-Stunden-Blutdruckmonitoring um 1990, weil von manchen Autoren befürchtet wurde, dass Patienten mit erhöhtem Load trotz normaler Mittelwerte ein erhöhtes Risiko aufweisen könnten.

Insgesamt standen für die Auswertung 87.203 Patientenjahre zur Verfügung, wobei im Follow-up 1284 Patienten starben und weitere 1109 ein nichttödliches Ereignis erlitten. Die Ergebnisse dieser in der renommiertesten Hypertonie-Zeitschrift *Hypertension* publizierten Daten zeigen nun, dass trotz raffinierter statistischer Methoden in der prognostischen Aussage des Blutdruck-Load weder ein Vorteil im Vergleich noch zusätzlich zu mittleren 24-Stunden-Blutdruckwerten zu erkennen ist. Insbesondere wurde auch in der Patientengruppe, für die der Load etabliert wurde (erhöhter Load bei normalen Mittelwerten), kein prognoserelevanter Vorteil für den Blutdruck-Load nachgewiesen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse dieser Studie die in Österreich vorgeschlagene Vorgehensweise der Blutdruckbeurteilung mittels ambulantem Blutdruckmonitoring vollinhaltlich unterstützen. Sowohl für die Diagnose der Hypertonie als auch zur Beurteilung der Prognose und der Therapiekontrolle von Hypertonikern sollten die Mittelwerte über 24 Stunden sowie der Tages- und der Nachtzeitraum herangezogen werden.

Korrespondenzadresse:

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

Hypertension News-Screen

J. Slany

■ Predictors and Outcomes of Resistant Hypertension Among Patients with Coronary Artery Disease and Hypertension

Smith SM, et al. *J Hypertens* 2014; 32: 635–43.

Abstract

Objective: Resistant hypertension (res-HTN) is a challenging problem, but little is known of res-HTN in patients with coronary artery disease (CAD). In this post-hoc INTERNATIONAL VERapamil SR-Trandolapril Study (INVEST) analysis, we assessed prevalence, predictors, and impact on outcomes of res-HTN in CAD patients with hypertension.

Methods: Participants ($n = 17,190$) were divided into three groups according to achieved blood pressure (BP): controlled (BP < 140/90 mmHg on three or fewer drugs); uncontrolled (BP $\geq$ 140/90 mmHg on two or fewer drugs); or resistant (BP $\geq$ 140/90 mmHg on three drugs or any patient on at least four drugs).

Results: The prevalence of res-HTN was 38 %: significant predictors of res-HTN included heart failure (odds ratio [OR] 1.73), diabetes (OR 1.63), Black race (OR 1.50), and US residence (OR 1.50). Compared with controlled HTN, res-HTN had multivariate-adjusted association with higher risk of adverse outcomes (first occurrence of all-cause death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke [hazard ratio 1.27, 95-% confidence interval {CI} 1.13–1.43], and individual outcomes of all-cause death [hazard ratio 1.29, 95-% CI 1.13–1.48], cardiovascular mortality [hazard ratio 1.47, 95-% CI 1.21–1.78], and nonfatal stroke [hazard ratio 1.61, 95-% CI 1.17–2.22], but not nonfatal myocardial infarction [hazard ratio 0.98, 95-% CI 0.72–1.34]). Adverse outcomes, except nonfatal stroke, did not differ in patients with res-HTN compared to uncontrolled HTN.

Conclusions: Res-HTN is common in patients with CAD and hypertension, associated with poor prognosis, and linked with a number of conditions. Emphasis should be placed on recognizing those at risk for res-HTN and future studies should examine whether more aggressive treatment of res-HTN improves outcomes.

Kommt Blutdrucksenkung bei therapieresistenter Hypertonie (TRH) zu spät?

Die kommentierte Publikation ist eine Nachauswertung der INVEST-Studie, die 22.576 Patienten mit chronischer KHK und Hypertonie einschloss. Ausgeschieden wurden hier 5386 Patienten der ursprünglichen Studie, bei denen der systolische Blutdruck (BD) < 130 mmHg gesenkt worden war, da eine frühere Post-hoc-Analyse bei ihnen eine erhöhte Mortalität festgestellt hatte. Die verbleibenden Studienteilnehmer wurden in 7615 (44 %) mit kontrollierter Hypertonie (< 140/90 mmHg), 3085 (18 %) mit nicht kontrollierter Hypertonie mit $\leq$ 3 Medikamenten und 6940 (38 %) mit therapieresistenter Hypertonie ($\geq$ 140/90 mmHg trotz 3 Medikamenten oder < 140/90 mmHg mit $\geq$ 4 Medikamenten) unterteilt; der mittlere systolische BD

während der Studie betrug in den 3 Gruppen 132, 144, bzw. 143 mmHg. In einem multivariaten logistischen Regressionsmodell fanden sich 13 unabhängige Risikofaktoren für eine TRH. Die wichtigsten waren Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, schwarze Rasse, US-Wohnsitz, Niereninsuffizienz, Zustand nach Insult/TIA und Linkshypertrophie. Wie in der ASCOT-Studie hatten auch hier mehr Patienten unter einem Betablocker als unter einem Kalziumantagonisten eine TRH. Die Prävalenz einer TRH stieg mit der Anzahl der Risikofaktoren (RF) und reichte von 25,6 % ohne bis 78,6 % bei mindestens 8 RF.

Im Vergleich zu den kontrollierten Patienten war das Risiko für den primären kombinierten Endpunkt in der Gruppe mit TRH in Übereinstimmung mit früheren Studien fast doppelt so hoch (nicht adjustierte HR 1,84), in der Gruppe mit schlecht eingestelltem BD war die HR 1,67. In einer multivariaten adjustierten Analyse unterschieden sich die Risiken von Patienten mit nicht kontrollierter Hypertonie und TRH nur durch eine höhere Rate von nichtletalem Insult bei letzteren, die kumulative Ereignisrate war gleich. Insgesamt war die Blutdruckeinstellung maßgeblich für alle Folgen ausgenommen nichtletaler Herzinfarkt.

Wie aus früheren Studien an Patienten mit und ohne KHK bekannt, waren Patienten mit TRH durch eine Vielzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren als Hinweis auf fortgeschrittene Gefäß- und Organschäden charakterisiert und wiesen eine dementsprechend schlechte Prognose auf. Speziell hingewiesen sei auf einen erhöhten Pulsdruck bei Patienten mit TRH gegenüber solchen mit kontrolliertem BD von 68 vs. 62 mmHg als Ausdruck einer erhöhten Gefäßsteifigkeit. Das ist vermutlich ein entscheidender Faktor für die schlechte Einstellbarkeit des BD, aber auch für einen weiteren Befund: Patienten mit TRH, aber kontrolliertem BD (< 125/74 mmHg unter $\geq$ 4 Medikamenten) unterschieden sich trotz eines BD-Unterschieds von etwa 27/10 nicht signifikant von den nicht kontrollierten (BD 153/84 mmHg) in Bezug auf sämtliche kardiovaskuläre Ereignisse. Dazu zitieren die Autoren frühere Publikationen, in denen bei Patienten mit TRH unabhängig vom erzielten BD mit zunehmender Zahl der verwendeten Antihypertensiva ein zunehmend höheres Risiko gezeigt wurde (REACH-Register) bzw. in denen das Risiko höher war, wenn zur Blutdruckkontrolle mehr Medikamente benötigt wurden (VALUE).

Selbstverständlich müssen Ergebnisse von Post-hoc-Analysen mit besonderer Vorsicht beurteilt werden. Dennoch mahnen sie, in prospektiven kontrollierten Studien zu prüfen, ob und in welchem Ausmaß Blutdrucksenkung bei Patienten mit TRH noch imstande ist, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Bis auf weiteres ist frühzeitige Blutdruckkontrolle zur Vermeidung vaskulärer Komplikationen die erfolgreichste Behandlung einer Hypertonie.

Korrespondenzadresse:

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

■ Parallel-Group 8-Week Study on Chlorthalidone Effects in Hypertensives with Low Kidney Function

Cirillo M, et al. *Hypertension* 2014; 63: 692–7.

Abstract

Short-term effects of chlorthalidone are unknown in low kidney function. The effects of 8-week treatment with 25-mg chlorthalidone on the top of ongoing treatment were compared between control hypertensives and low kidney function hypertensives as assessed by estimated glomerular filtration rate $< 60 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$. Screening period consisted of 2 visits for patient selection and pretreatment laboratory evaluations (baseline). Inclusion criteria were uncontrolled hypertension on nondiuretic antihypertensive treatment. Exclusion criteria were chlorthalidone contraindications, refused consent, treatment with > 3 antihypertensive drugs, severe hypertension, severe comorbidities, unreliable estimated glomerular filtration rate. Treatment period consisted of 5 visits (weeks 1, 2, 4, 6, and 8). Post-treatment laboratory evaluations were performed 3 to 4 days before week-8 visit. The 2 groups differed for baseline estimated glomerular filtration rate (low kidney function and control: $n = 60$ and 60 ; mean, 39 and 76; range, 15–59 and 60–104) but not for sex, age, and baseline blood pressure. Week-8 blood pressure changes were a decrease in both groups (low kidney function and control: systolic pressure, -20 and -23 ; 95-% confidence interval, $-22/-18$ and $-26/-19$; diastolic pressure, -9 and -10 , $-11/-7$, and $-13/-8$) without significant between-group differences. Incidence of adverse events was similar in the 2 groups (15.0 % and 16.7 %). Baseline estimated glomerular filtration rate did not predict blood pressure changes and adverse events in either groups ($P > 0.6$). In both groups, post-treatment changes were a decrease for estimated glomerular filtration rate and serum potassium, an increase for serum uric acid ($P < 0.01$). Data show that short-term chlorthalidone effects were not reduced in hypertensives with low kidney function.

Ein Paradigma wankt: Drucksenkung durch Thiaziddiuretika bei Niereninsuffizienz

Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion leiden häufig an einer (renoparenchymatösen) Hypertonie. Der erhöhte Blutdruck ist einerseits Folge der renalen Erkrankung, andererseits trägt er zur Progression der Niereninsuffizienz bei. Daher kommt einer suffizienten antihypertensiven Therapie nicht nur im Rahmen der kardiovaskulären, sondern auch der renalen Protektion eine besondere Rolle zu. Medikamente, die das Renin-Angiotensin-System (RAS) unterdrücken, werden *first line* vor allem bei Nierenerkrankungen mit einer signifikanten Proteinurie eingesetzt; um eine ausreichende Blutdruckreduktion zu erreichen, ist allerdings meist eine Kombi-

nationstherapie notwendig. Diuretika stellen einen wichtigen Bestandteil des antihypertensiven Therapieregimes dar, da gerade bei einer Niereninsuffizienz der Natriumretention als pathogenetischem Faktor eine besondere Rolle zukommt. Allerdings wird empfohlen, vorwiegend auf Schleifendiuretika zurückzugreifen, da Thiazide wegen ihres differenten Angriffspunktes (distaler Tubulus/Sammelrohr) bei Niereninsuffizienz als wenig potent bis nicht wirksam angesehen werden.

Cirillo et al. haben jeweils 60 Patienten mit einer Hypertonie und einer eGFR $< \text{oder} > 60 \text{ ml/Min./1,73 m}^2$ (im Mittel 39 bzw. 76 ml/Min./1,73 m^2) über 8 Wochen mit 25 mg Chlorthalidon (Einnahme am Morgen) behandelt. Die Blutdruckmessung erfolgte am Nachmittag in der Ordination durch die Studienärzte nach den Vorgaben der WHO, die Werte fielen in beiden Gruppen ähnlich ab (systolisch $-19,2$ bzw. $-21,6 \text{ mmHg}$, diastolisch $-8,4$ bzw. $-9,3 \text{ mmHg}$ in der Gruppe mit einer eGFR $< \text{bzw.} > 60 \text{ ml/Min./1,73 m}^2$). In der Gruppe mit reduzierter eGFR gab es keine Korrelation zwischen der eGFR und dem Blutdruckabfall, das Körpergewicht sank stärker in der Gruppe mit einer eGFR $< 60 \text{ ml/Min./1,73 m}^2$ und zwar vor allem bei Patienten mit vorbestehenden Ödemen. Die Laborwerte veränderten sich in beiden Gruppen ähnlich, die eGFR nahm vor allem in der Kontrollgruppe signifikant ab, die Nebenwirkungsrate war ident.

Chlorthalidon ist ein sehr gut untersuchtes antihypertensives Medikament aus der Gruppe der Thiaziddiuretika. Streng genommen ist es der einzige Vertreter dieser Klasse, der in großen Studien auch in der Lage war, kardiovaskuläre Endpunkte zu reduzieren (MRFIT, ALLHAT). Im Gegensatz zu Hydrochlorothiazid hat Chlorthalidon eine wesentlich stärkere natriuretische Wirkung, was vor allem auf die längere Halbwertszeit der Substanz zurückzuführen ist. Bei normaler Nierenfunktion erzielen 25 mg Chlorthalidon in etwa dieselbe Natriurese wie 37,5 mg Hydrochlorothiazid, Daten über die Äquivalenzdosierung bei Niereninsuffizienz gibt es nicht. Vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion spielt eine Natriumretention in der Pathogenese der Hypertonie aber eine große Rolle. In diesem Zusammenhang ist Chlorthalidon sicher das Thiaziddiuretikum der Wahl bei reduzierter eGFR.

In der Studie nahm das Körpergewicht in der Gruppe mit einer reduzierten eGFR signifikant ab, was ein weiteres Indiz für die durch die Therapie erzielte negative Natriumbilanz ist. Das Vorgehen in der Studie entspricht damit nicht dem Konzept einer *Low-dose*-Diuretikatherapie, wie sie vor allem bei Patienten mit normaler Nierenfunktion propagiert wird. Niedrig dosierte Diuretika senken den Blutdruck vor allem durch eine Vasodilatation, vorteilhaft sind dabei die deutlich reduzierten Nebenwirkungen, die vor allem bei einer Natriurese auftreten (weniger Hypokaliämie oder negative Effekte auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel). Es wird zum Beispiel angenommen, dass zumindest 50 % der diabetogenen Wirkung von Diuretika auf die Hypokaliämieinduktion zurück-

zuführen sind [1]. In diesem Zusammenhang ist eine reduzierte Nierenfunktion eventuell sogar ein protektiver Faktor, besteht doch *a priori* eine Tendenz zur Kaliumretention. Obwohl in der Studie keine 24-Stunden-Blutdruckmessung (die Einnahme des Medikaments am Morgen und die Blutdruckmessung am Nachmittag könnten das Ergebnis der Studie beeinflussen!) durchgeführt und keine Placebogruppe untersucht wurde, ist das Ergebnis wichtig, da erstmals gezeigt wurde, dass auch Thiaziddiuretika in der Lage sind, zumindest bei mittelgradig reduzierter Nierenfunktion eine signifikante Natriurese zu erzielen und den Blutdruck zu senken. Dies gilt vor allem für Patienten, die bereits mit einem Medikament behandelt werden, welches das RAS unterdrückt (bei > 80 % der Patienten in der Studie). Allerdings sind die Ergebnisse nicht auf andere Thiazide zu übertragen. Ob eine Therapie mit Chlorthalidon renale und/oder kardiovaskuläre Ereignisse reduziert, muss allerdings erst nachgewiesen werden. In der GUARD-Studie [2] konnte z. B. eine Kombinationstherapie eines RAS-Blockers mit einem Diuretikum die Protein-

urie stärker reduzieren als eine Kombination mit einem Kalziumantagonisten, die letztere Kombination konnte jedoch die eGFR besser stabilisieren.

Literatur:

1. Shafi T, Appel LJ, Miller ER, et al. Changes in serum potassium mediate thiazide induced diabetes. *Hypertension* 2008; 51: 1022–9.
2. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008; 73: 1303–9.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Gert Mayer
 Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie)
 Medizinische Universität Innsbruck
 A-6020 Innsbruck
 Anichstraße 35
 E-Mail: gert.mayer@i-med.ac.at



Sortis® –
 Atorvastatin

Entscheiden Sie
 sich für das Original



Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
 Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

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 Abstracteinreichung unter <http://www.oeghn-2014.at>

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



Der **Fortgeschrittenenkurs Hypertonie** hat am 21. und 22. März heuer zum 2. Mal unter Leitung von Herrn Doz. Wenzel in Saalfelden und der **4. Basiskurs der ÖGH** am 16. und 17. Mai in Attersee, diesmal organisiert von Prof. Watschinger, stattgefunden. Beide Kurse waren ausgebucht und wurden von den Teilnehmern sehr positiv beurteilt. Alle haben den Abschlusstest bestanden und damit eine wesentliche Voraussetzung zur Erlangung des **Hochdruckdiploms der ÖGH** geschafft.

Hochdruckdiplom der ÖGH: Absolventen des Basis- und des Fortgeschrittenenkurses können bei Nachweis der sonst erforderlichen Voraussetzungen um das Hochdruckdiplom ansuchen. Die Erfordernisse für das Diplom können unter www.hochdruckliga.at eingesehen werden. Antragsteller, die bis spätestens 31. Juli einreichen und die Voraussetzungen erfüllen, erhalten ihr Diplom im Rahmen der Jahrestagung der ÖGH in Baden (18.–20. September 2014). Das Sekretariat der ÖGH erwartet Ihre Anträge!



■ 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.



■ 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

■ 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

Herzfrequenz und Hypertonie

Zusammenfassung des Konsensusmeetings „Messen und Senken der Herzfrequenz beim Hypertoniker?“ am 17.12.2013

Moderation: Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien

Teilnehmer: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, I. Interne Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Akademisches Lehrkrankenhaus Braunau; Prim. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Heinz Drexel, Abteilung für Innere Medizin, LKH Feldkirch, VIVIT-Institut; Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation, Klinikum Kreuzschwestern Wels; Dr. Christian Koppelstätter, Klinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck; Prof. Dr. Paolo Palatini, Abteilung für klinische und experimentelle Medizin, Universität Padua; Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Graz; Prim. Univ.-Prof. MR Dr. Peter Schmid, Rehabilitations- und Kurzentrum Austria, Bad Schallerbach; Univ.-Doz. Dr. Kurt Stoschitzky, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz; Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Weidinger, 2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien; Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz

■ Einleitung

Die Datenlage spricht zunehmend für die Bedeutung der Herzfrequenz als unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor. Trotz breiter Evidenz für die Assoziation zwischen Herzfrequenz und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität aus epidemiologischen Studien wird die Herzfrequenz noch nicht ausreichend als kardiovaskulärer Risikofaktor beachtet, obwohl es sich um einen leicht messbaren Parameter handelt.

Bei Patienten mit stabiler KHK ist die Herzfrequenz-Senkung mit Betablockern auf 55 bis 60 Schläge pro Minute ein wichtiges Ziel und eine geübte Praxis (ACC-Guidelines 2002) [1]. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz wird ein Herzfrequenz-Zielwert von < 70 Schlägen pro Minute angestrebt (ESC-Guidelines 2012) [2]. Die aktuellen Guidelines der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) 2013 [3] empfehlen, bei jeder Blutdruckmessung auch die Herzfrequenz zu bestimmen, da die Ruheherzfrequenz bei verschiedenen Erkrankungen, so auch bei Hypertonie, einen unabhängigen Prädiktor

für die kardiovaskuläre Morbidität und für tödliche Ereignisse darstellt.

Bei Säugetieren besteht ein Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Lebenserwartung [4].

■ Erhöhte Herzfrequenz im kardiovaskulären Kontext

Professor Paolo Palatini hat seine jahrzehntelange wissenschaftliche Tätigkeit dem Risikofaktor Tachykardie gewidmet und ist einer der international renommiertesten Experten auf diesem Gebiet. Als Gastredner bei einem Meeting von österreichischen Kardiologen und Nephrologen zur Bedeutung der erhöhten Herzfrequenz bei Hypertonie gab er einen Überblick über die Datenlage. Im Anschluss wurden die klinischen Implikationen der Erkenntnisse diskutiert.

Für die Korrelation von Herzfrequenz und kardiovaskulärer wie auch nicht-kardiovaskulärer Mortalität gibt es breite wissenschaftliche Evidenz. So zeigte unter anderem bereits die Framingham-Studie [5] im Jahr 1987 sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Männern einen klaren Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Gesamtmortalität (Abb. 1). Das italienische MATISS-Projekt [6] untersuchte den prädiktiven Wert der Herzfrequenz in einem Kollektiv von 2.533 zufällig ausgewählten Männern im Alter zwischen 40 und 69 Jahren. Die Gesamtmortalität stieg pro Zunahme der Herzfrequenz um 10 Schläge um 52 %, die kardiovaskuläre Mortalität um 63 % und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität um 47 %. Zahlreiche weitere Studien, darunter die deutsche INVEST-Studie [7], die FINE-Studie [8], durchgeführt in den Niederlanden, Finnland und Italien, eine französische Studie [9] und eine japanische Studie [10] bestätigen diese Korrelation.

Auch für Patienten mit Diabetes erwies sich eine erhöhte Herzfrequenz als signifikanter, unabhängiger Prädiktor für die Mortalität [11, 12]. Bei Patienten nach Myokardinfarkt hatte Tachykardie einen vergleichbaren prädiktiven Wert hinsichtlich des Mortalitätsrisikos wie die linksventrikuläre Auswurf-

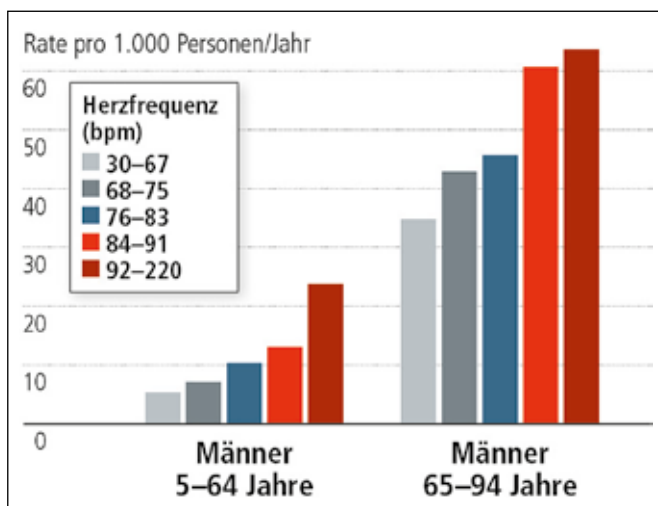


Abbildung 1: Herzfrequenz und Gesamtmortalität (Framingham-Studie) (Nach [5], mit Genehmigung von MEDahead).

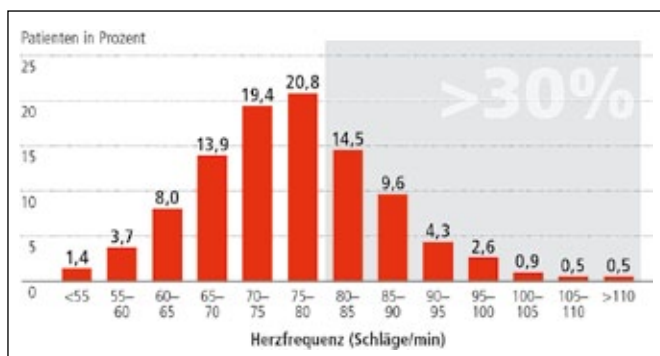


Abbildung 2: Prävalenz der erhöhten Herzfrequenz bei Patienten mit Hypertonie (Italian TensioPulse-Studie; n = 38.145) (Nach [22], mit Genehmigung von MEDahead).

rate oder die Herzfrequenz-Variabilität [13, 14]. Ein proportionaler Zusammenhang konnte auch zwischen Herzfrequenz und der Gesamtmortalität von Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (KHK) gezeigt werden. Eine Ruheherzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute war mit einer um 40 % erhöhten Gesamtmortalität assoziiert, verglichen mit einer Ruheherzfrequenz von < 70 Schlägen pro Minute [15].

Die Herzfrequenz erwies sich auch als Risikomarker für die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit ischämischer Herzerkrankung [16], für Patienten mit Herzinsuffizienz (SHIFT-Studie) [17, 18] und für die Entwicklung einer Adipositas [19].

Einen guten Überblick über die Datenlage zum Zusammenhang zwischen einer erhöhten Herzfrequenz und der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen gibt ein Review von Palatini aus dem Jahr 2011 [20].

■ Pathogenetische Mechanismen

Eine Vielzahl von klinischen und präklinischen Studien liefert mögliche Erklärungen zu pathogenetischen Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen Herzfrequenz, Hypertonie, Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen erklären könnten. Es liege die Vermutung nahe, so Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, dass erhöhte Herzfrequenz und Hypertonie ihren gemeinsamen Ursprung in der erhöhten sympathischen Aktivität haben könnten.

Wie im Konsensusstatement der European Society of Hypertension (ESH) zu Identifikation und Management von hypertensiven Patienten mit erhöhter Herzfrequenz [21] festgehalten, könnte die Herzfrequenz ein Index für den Einfluss des autonomen Nervensystems auf das Herz sein. Denn erhöhte sympathische Aktivität kann auf verschiedene Weise die Entstehung von Hypertonie und Atherosklerose fördern. Tierexperimentelle Studien weisen zudem darauf hin, dass eine erhöhte Herzfrequenz das Risiko durch gesteigerte Pulsatilität des Blutflusses und dadurch häufigere Veränderungen der Richtung der Scherkräfte erhöhen könnte. Andererseits verringerte eine Herzfrequenzsenkung bei Primaten durch Ablation des Sinusknotens oder durch Gabe von Betablockern die lipidinduzierte Atherogenese. Bei normotensiven und spontan hypertensiven Ratten führte die selektive Herzfrequenz-Senkung zu einer signifikanten Senkung der Wanddicke der Aor-

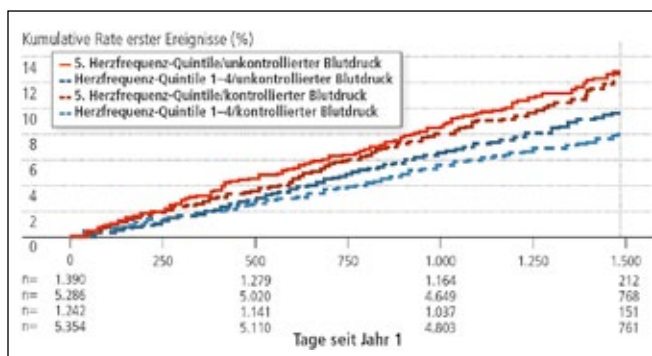


Abbildung 3: Patienten mit erhöhter Herzfrequenz und unkontrollierter Hypertonie haben das höchste kardiovaskuläre Risiko (Analyse der VALUE-Studie) (Nach [25], mit Genehmigung von MEDahead).

ta. Bei Ratten kam es bei progressiver Steigerung der Herzfrequenz zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Compliance und der Dehnbarkeit der Arterien. Bei Menschen fand sich ein Zusammenhang zwischen erhöhter Herzfrequenz (> 80 Schläge pro Minute) und einer erhöhten Gefäßwandsteifigkeit. Eine erhöhte Herzfrequenz steigert zudem das Risiko für eine Plaque-Ruptur, das durch Gabe von Betablockern gesenkt werden kann.

■ Datenlage zu Hypertonie und Herzfrequenz

Auf die hohe Prävalenz einer erhöhten Herzfrequenz bei Patienten mit Hypertonie verwies bereits die Italian TensioPulse-Studie [22] aus dem Jahr 1999. Bei über 30 % der 38.145 Hypertoniker lag die Herzfrequenz bei ≥ 80 Schlägen pro Minute (Abb. 2).

Verschiedene Untersuchungen zeigen auch bei hypertensiven Patienten eine Assoziation zwischen Herzfrequenz und Mortalität (Framingham-Studie, Syst-Eur-Studie) [23, 24]. Julius et al. [25] gingen der Frage nach, in welchem Ausmaß die Herzfrequenz das kardiovaskuläre Risiko von hypertensiven Hochrisikopatienten beeinflusst und ob eine Blutdrucksenkung dieses Risiko verringert. In die Auswertung wurden 15.193 Patienten mit Hypertonie eingeschlossen, die im Rahmen der VALUE-Studie fünf Jahre lang nachverfolgt worden waren. Primärer Endpunkt in der VALUE-Studie war die Zeit bis zum kardialen Ereignis. Nach Adjustierung für den Ausgangsblutdruck und für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren war das Risiko für ein kardiales Ereignis pro 10 Schläge höherer Herzfrequenz um 16 % gesteigert. Verglichen mit Patienten mit der niedrigsten Herzfrequenz hatten Patienten mit der höchsten Herzfrequenz ein insgesamt um 53 % höheres Risiko, innerhalb von fünf Jahren ein kardiales Ereignis zu erleiden (95 % CI 1,26–1,85).

Abbildung 3 zeigt die Risikosituation in Abhängigkeit von Herzfrequenz-Quintile und Blutdrucksituation. Bemerkenswert ist, dass bei Patienten der höchsten Herzfrequenz-Quintile kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit kontrolliertem und mit unkontrolliertem Blutdruck nachzuweisen war ($p = 0,58$). Bei diesen Patienten machte ein Blutdruckunterschied von 22 mmHg keinen Unterschied, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. In den unteren vier Quintilen wiesen Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck

Tabelle 1: Empfehlungen der European Society of Hypertension (ESH) zur Messung der Ruheherzfrequenz (Nach [21], mit Genehmigung von MEDahead).

- Der Patient sollte die Gelegenheit haben, vor der Messung fünf Minuten in einem angenehm temperierten, ruhigen Raum zu sitzen.
- Die Herzfrequenz-Messung sollte über einen Zeitraum von 30 Sekunden durch Puls palpation erfolgen.
- Es sollten zumindest 2 Messungen im Sitzen durchgeführt werden.
- Bei Patienten, bei denen eine Messung des orthostatischen Blutdruckes durchgeführt wird, sollte die Herzfrequenz nach jeder Blutdruckmessung ermittelt werden.
- Die Ergebnisse der Herzfrequenz-Messung können in Abhängigkeit davon variieren, ob sie von einem Arzt, einer Schwester oder automatisch mit einem Gerät durchgeführt werden.
- Patienten, die ihren Blutdruck selbst messen, sollten auch ihre Herzfrequenz erheben.

hingegen eine signifikant höhere Ereignisrate auf als Patienten mit kontrolliertem Blutdruck ($p = 0,0035$). Das spricht dafür, dass eine deutliche Tachykardie (≥ 81 Schläge pro Minute) einen zusätzlichen und unabhängigen Risikofaktor für Patienten mit Hypertonie darstellt.

In jedem Studienjahr traten kardiale Ereignisse bei Patienten mit der höchsten Herzfrequenz häufiger auf als bei Patienten mit der niedrigsten Herzfrequenz (p jeweils $< 0,05$). Die Herzfrequenz zu Studienbeginn könne, so die Studienautoren, als Langzeitprädiktor für die ungünstigen Auswirkungen der Hypertonie betrachtet werden. Da die meisten Patienten der VALUE-Studie unter antihypertensiver Therapie standen, spiegeln die Daten zur Herzfrequenz die Situation unter Therapie mit den gängigen Antihypertensiva wider.

Bei jungen Patienten mit unbehandelter Hypertonie im Stadium 1 erwies sich die Herzfrequenz als ein Prädiktor für die Entwicklung einer persistierenden Hypertonie (HARVEST-Studie) [26]. Bei Patienten mit sechs Monate lang konstant erhöhter Herzfrequenz war das Risiko für die Entwicklung einer persistierenden Hypertonie gegenüber Patienten mit normaler Herzfrequenz verdoppelt.

■ Bewertung der Datenlage durch die ESH

Die ESH bewertet die Datenlage zur Bedeutung der Herzfrequenz bei Patienten mit Hypertonie in ihrem Konsensusstatement [26] wie folgt:

- 49 von 51 Studien zeigen eine positive, unabhängige Assoziation zwischen Gesamtmortalität und/oder kardiovaskulärer Mortalität.
- Die Konsistenz des Zusammenhangs von Herzfrequenz und kardiovaskulärem Risiko ist vergleichbar mit der zwischen Rauchen und kardiovaskulärem Risiko.
- Die Assoziation zwischen Herzfrequenz und kardiovaskulärem Risiko ist unabhängig von anderen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Atherosklerose oder schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse.
- Die Assoziation zeigt sich in verschiedenen klinischen Settings.
- Die Assoziation bleibt bestehen, wenn das erste Jahr nach Baseline exkludiert wird.

- Die Assoziation von Herzfrequenz und Mortalität ist bei Männern konsistenter als bei Frauen. Doch auch bei Frauen zeigt sich diese Assoziation.

■ Messung der Herzfrequenz/Normalwert

Messung der Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wird durch eine Vielzahl von Variablen beeinflusst, wie psychische Stimuli, Körperhaltung, Umweltfaktoren und auch die Messmethode. Bei der Messung in der Ordination oder auch durch den Patienten zuhause wirkt sich vor allem die Dauer der Ruhezeit vor der Messung aus. Um verwertbare Ergebnisse zu erhalten, sollte die Herzfrequenzmessung unter standardisierten Bedingungen erfolgen. Univ.-Doz. Dr. Kurt Stoschitzky stellte die verschiedenen Möglichkeiten zur Herzfrequenz-Messung zur Diskussion. Welche Herzfrequenz-Messung (Ordinationsmessung, Heimmessung, ambulante Herzfrequenz-Messung, Messung der Herzfrequenz in Ruhe oder unter Belastung oder Herzfrequenz-Varibilität) die aussagekräftigste ist, sei noch nicht restlos geklärt.

In Studien wurde die Herzfrequenz auf sehr unterschiedliche Weise ermittelt. Bei Messung der Herzfrequenz im Sitzen ist ein um ein bis zwei Schläge höherer Wert zu erwarten als bei Messung im Liegen. Gemäß den Empfehlungen der ESH (Tab. 1) [21] reicht ein Messzeitraum von 30 Sekunden für ein zuverlässiges Ergebnis, da dieser 30 bis 40 Herzzyklen abdeckt. Im Gegensatz dazu berücksichtigt die konventionelle Blutdruckmessung nur ein oder zwei Herzzyklen. Die EKG-Messung ist zwar zuverlässiger als die manuelle Pulsmessung, aber teuer und bietet keinen klinischen Vorteil. Das Standard-EKG liefert zudem nur Daten auf Basis weniger Herzzyklen. Automatische Messungen ergeben häufig eine geringere Herzfrequenz als die Messung durch einen Arzt oder eine Schwester.

Die prospektive ABP-International-Studie [27] weist darauf hin, dass die nächtliche Herzfrequenz einen besseren Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt als die am Tag gemessene Herzfrequenz.

Normalwert der Ruheherzfrequenz

In den meisten epidemiologischen Studien wurde als oberer Normalwert der Herzfrequenz der untere Grenzwert der oberen Quintile herangezogen, da sowohl das Morbiditäts- als auch das Mortalitätsrisiko in der obersten Quintile deutlich erhöht war. In den meisten Studien lag der Grenzwert zwischen ≥ 80 und 85 Schlägen pro Minute [20]. Auch die Ergebnisse der Interventionsstudien bei Patienten nach Myokardinfarkt oder bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz legen einen Grenzwert auf diesem Niveau nahe [28].

■ Effekte von Antihypertensiva auf die Herzfrequenz

Antihypertensiva beeinflussen die Herzfrequenz auf unterschiedliche Weise (Tab. 2). Einen deutlichen Herzfrequenz-senkenden Effekt haben Betablocker, einen gewissen Herzfrequenz-senkenden Effekt weisen Kalziumantagonisten vom Phenylalkylamin- und vom Benzothiazepin-Typ sowie zentral wirksame Substanzen auf.

Die ESH-/ESC-Guidelines für das Management der arteriellen Hypertonie 2013 [3] bestätigen, dass sich für die Initialtherapie und die Dauertherapie der Hypertonie prinzipiell alle verfügbaren Antihypertensivaklassen in Monotherapie und in einigen Kombinationen eignen. Betablocker sind, wie in Tabelle 3 dargestellt, zur antihypertensiven Therapie von Patienten mit verschiedenen kardio- und zerebrovaskulären (Vor-) Erkrankungen bzw. Endorganschäden (ESH-/ESC-Guidelines 2013) empfohlen, so bei Patienten nach Insult oder Myokardinfarkt, mit Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Aortenaneurysma zur Prävention des Vorhofflimmerns sowie zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern.

■ Klinische Konsequenzen

Im Anschluss an die Präsentation der Datenlage diskutierte das Expertenpanel die klinischen Konsequenzen. Die Datenlage spricht dafür, der Herzfrequenz von Patienten mit Hypertonie mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Durch Messung der Herzfrequenz könnten Patienten mit erhöhtem Risiko identifiziert und die Therapie an die Risikosituation angepasst werden.

Messung der Herzfrequenz: Bei jedem Patienten mit Hypertonie sollte nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Herzfrequenz regelmäßig gemessen werden. Die Messung sollte unter standardisierten Bedingungen erfolgen (Empfehlungen der ESC, siehe Tabelle 1). Die nächtliche Herzfrequenz hat einen höheren prädiktiven Wert als die untertags ermittelten Werte. Der Cut-off für die Ruheherzfrequenz liegt bei 80 bis 85 Schlägen pro Minute. Darüber liegt eine Tachykardie vor.

Herzfrequenz als Risikoparameter: Zwar erhöht die Herzfrequenz den prädiktiven Wert von komplexen Risikoscores, die Lipidwerte und Blutdruck umfassen, nicht wesentlich (FINRISK-Studie) [29]. Einfachere Scores, basierend auf Alter, Geschlecht, Bodymass-Index, Rauchverhalten und Herzfrequenz ermöglichen aber eine rasche, von Laboruntersuchungen unabhängige und damit kostengünstigere Risikoabschätzung. Die Herzfrequenz ist auch Bestandteil des Cooper-Scores [30].

Ursachen abklären: Bei Nachweis einer Tachykardie sollte primär nach einer zugrunde liegenden Ursache gesucht werden, wie Hypoxämie, Anämie, chronischer Stress oder Depression [31].

Lebensstilmodifikation empfehlen: Erste therapeutische Intervention bei Tachykardie ohne nachweisbare Ursache ist die Lebensstilmodifikation. Der Konsum von Koffein, Tabak und stimulierenden Drogen sollte vermieden und der Alkoholkonsum sollte reduziert werden. Aerobes Training sollte in den Alltag eingebaut werden [31].

Überlegungen zur medikamentösen Therapie: Bei den meisten Zivilisationskrankheiten, wie Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Hypertonie, verringert die Kontrolle der Risikofaktoren (Lipide, Blutglukose und Blutdruck) das kardiovaskuläre Risiko. Das könnte auch auf die Herzfrequenz zutreffen. Der Effekt einer erhöhten Herzfrequenz auf das kardiovaskuläre Risiko ist dem von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren vergleichbar.

Tabelle 2: Wirkung unterschiedlicher Antihypertensiva auf die Herzfrequenz (Nach [27], mit Genehmigung von MEDahead).

Diuretika	= ↑
Betablocker	↓↓
Vasodilatoren	↑↑
Kalziumantagonisten	
Dihydropyridine	↑ = ↓
Phenylalkylamine	↓
Benzothiazepine	↓
ACE-Hemmer	=
AT2-Rezeptorblocker	=
Zentral wirksame Substanzen	↓
Imidazolin-Rezeptorantagonisten	= ↓↑

Tabelle 3: Primäre antihypertensive Therapie bei Patienten mit kardio- und zerebrovaskulären (Vor-) Erkrankungen bzw. Endorganschäden (ESH-/ESC-Guidelines 2013) (Nach [3], mit Genehmigung von MEDahead).

- Post Insult: jede wirksame antihypertensive Therapie
- Post Myokardinfarkt: Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker
- Angina pectoris: Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Mineralkortikoidrezeptorantagonist
- Aortenaneurysma: Betablocker
- Prävention des Vorhofflimmerns: Angiotensinrezeptorblocker, ACE-Hemmer, Betablocker oder Mineralkortikoidrezeptorantagonist
- Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern: Betablocker, Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonist
- Terminale Niereninsuffizienz/Proteinurie: ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit: ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten

Derzeit fehlen allerdings noch prospektive, randomisierte Interventionsstudien, die den klinischen Effekt einer Herzfrequenz-Senkung auf das kardiovaskuläre Outcome zeigen. Outcome-Studien zum Nutzen der Herzfrequenz-Senkung in anderen Indikationen sprechen für die Herzfrequenz als Therapietarget.

In der Gruppe der Patienten mit Prähypertonie aus der ARIC-Studie [20] wiesen Personen mit einer Herzfrequenz von mindestens 80 Schlägen pro Minute eine um 50 % höhere Mortalität aufgrund aller Ursachen auf als jene mit einem niedrigeren Ruhepuls; dies traf im Wesentlichen auch nach der Kontrolle um verschiedene Störgrößen und andere Risikofaktoren zu. Die Effekte wurden jeweils nur bei Patienten mit erhöhter Herzfrequenz erzielt.

■ Konklusion

Die ESH verweist darauf, dass aufgrund fehlender Interventionsstudien zur medikamentösen Herzfrequenz-Senkung bei Patienten mit Hypertonie keine spezifischen Therapieempfehlungen ausgesprochen werden [3]. Bei hypertensiven Patienten könnte die Wahl eines Antihypertensivums überlegt werden, das nicht nur den Blutdruck, sondern auch die Herzfrequenz effektiv senkt. Dazu eignen sich vor allem Betablocker und Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten [31].

Literatur:

1. Gibbons RJ et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159–68.
2. McMurray JJV et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
3. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
4. Levine HJ et al. Rest Heart Rate and Life Expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104–6.
5. Kannel WB et al. Heart Rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–94.
6. Seccareccia F et al. Heart Rate as a Predictor of Mortality: The MATISS Project. *Am J Public Health* 2001; 91: 1258.
7. Kolloch R et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.
8. Menotti A et al. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations. The FINE study. *Eur Heart J* 2001; 22: 573–9.
9. Benetos A et al. Influence of Heart Rate on Mortality in a French Population: Role of Age, Gender, and Blood Pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.
10. Fujiura Y et al. Heart rate and mortality in a Japanese general population: An 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 495–500.
11. Linnemann B et al. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 215–22.
12. Hillis GS et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2012; 55: 1283–290.
13. Copie X et al. Predictive Power of Increased Heart Rate Versus Depressed Left Ventricular Ejection Fraction and Heart Rate Variability for Risk Stratification After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 270–6.
14. Abildstrom SZ et al. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2003; 14: 168–73.
15. Ho JE et al. Usefulness of Heart Rate at Rest as a Predictor of Mortality, Hospitalization for Heart Failure, Myocardial Infarction, and Stroke in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2010; 105: 905–11.
16. Diaz A et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967–74.
17. Böhm M et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886–94.
18. Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.
19. Shigetoh Y et al. Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population. *Am J Hypertens* 2009; 22: 151–5.
20. Palatini P. Role of Elevated Heart Rate in the Development of Cardiovascular Disease in Hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 745–50.
21. Palatini P et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603–10.
22. Farinero E et al. Heart rate as a risk factor in hypertensive individuals. The Italian TensioPulse Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 196–202.
23. Gillman MW et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
24. Palatini P et al. Predictive Value of Clinic and Ambulatory Heart Rate for Mortality in Elderly Subjects with systolic Hypertension. *Arch Int Med* 2002; 162: 2313–21.
25. Julius S et al. Usefulness of Heart Rate to Predict Cardiac Events in Treated Patients With High-Risk Systemic Hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109: 685–92.
26. Palatini P et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage-1 hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertension* 2006; 24: 1873–80.
27. Palatini P et al. Predictive value of nighttime heart rate for cardiovascular events in hypertension. The ABP-International study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1490–5.
28. Palatini P. Need for a Revision of the Normal Limits of Resting Heart Rate. *Hypertension* 1999; 33: 622–5.
29. Cooney MT et al. Simplifying cardiovascular risk estimation using resting heart rate. *Eur Heart J* 2010; 31: 2141–7.
30. Janssen I et al. The Cooper Clinic Mortality Risk Index. *Am J Prev Med* 2005; 29: 194.
31. Palatini P et al. Elevated Heart Rate in Cardiovascular Diseases: A Target for Treatment? *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 46–60.

Autorin: Dr. Claudia Uhler

Weitere Informationen:

Mag. (FH) Leonie Kaiser

Merck Gesellschaft mbH

A-1147 Wien

Zimbaggasse 5

Tel. 01/576 00 272, Fax: 01/576 00 271

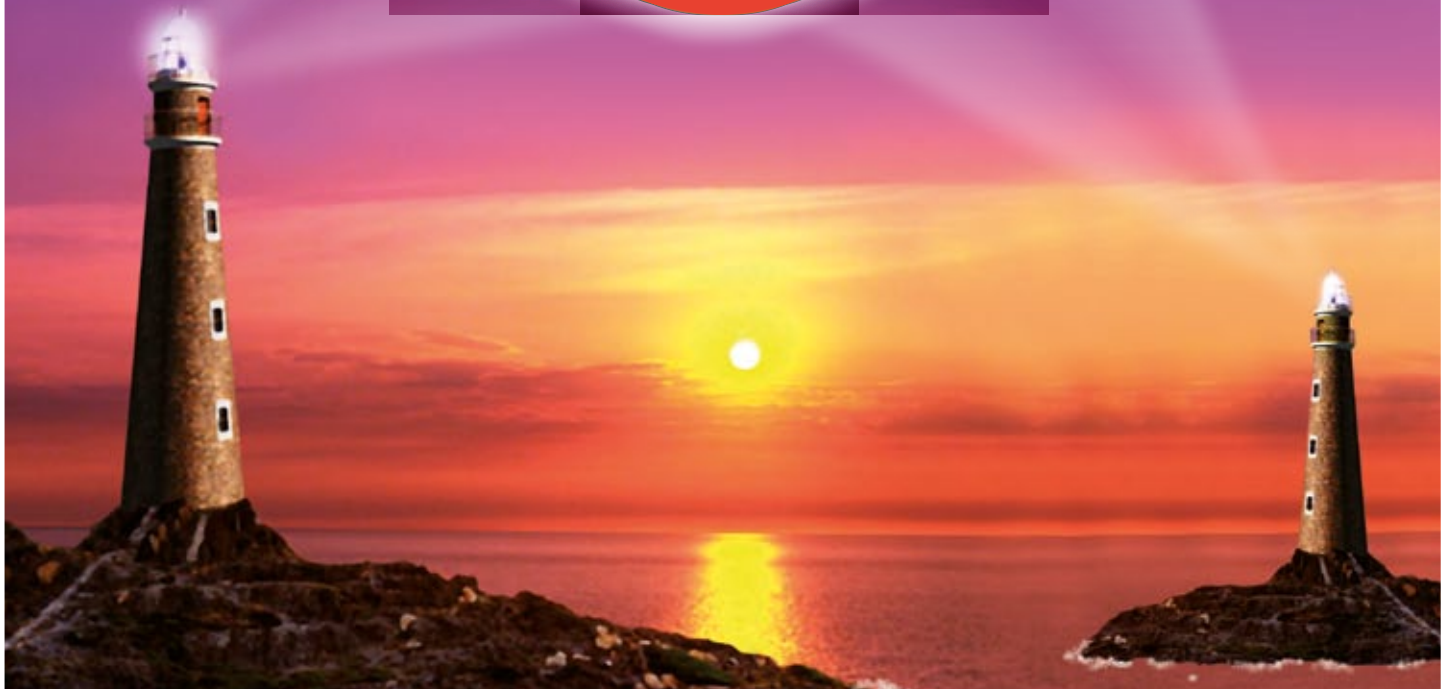
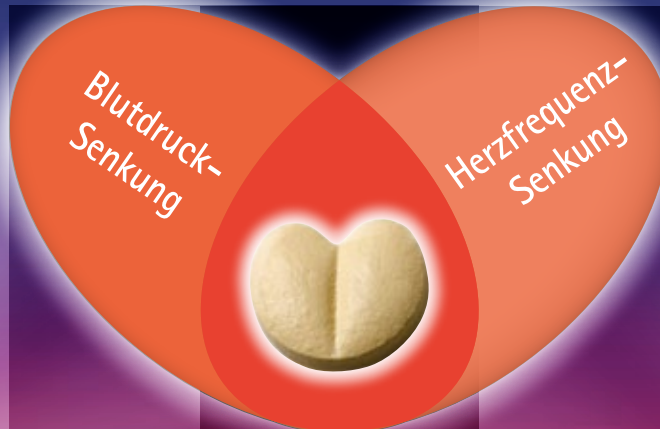
E-mail: leonie.kaiser@merckgroup.com

Concor®
Bisoprolol

Concor® COR
Bisoprolol

Concor® plus
Bisoprolol-HCTZ

Das Herz im Fokus



Concor® – Kardioprotektion durch effektive Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung*

boso Carat synchro: Blutdruck simultan am linken und rechten Arm messen

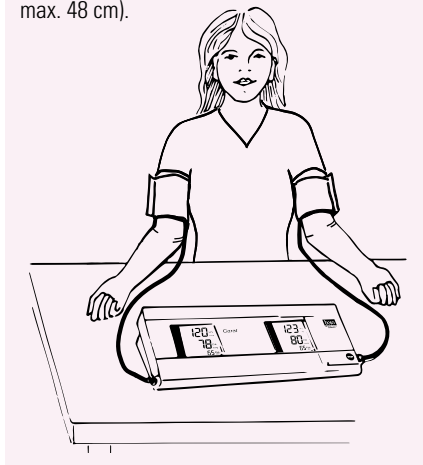
Der einfache Check zur Ermittlung der Blutdruck-Seitendifferenz

Die Blutdruck-Seitendifferenz ist ein wichtiger Indikator zur Ermittlung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse. Aktuelle Leitlinien (z. B. ESH/ESC) empfehlen daher immer mehr die simultane beidseitige Blutdruckmessung, denn wenn eine Seitendifferenz von 15 mmHg und mehr vorliegt, steigt das Risiko der Gesamtsterblichkeit um 60 % [1].

Speziell entwickelt für die Anforderungen in Klinik und Praxis, misst der boso Carat synchro den Blutdruck simultan am linken und rechten Arm. Die Messmodule des Gerätes sind präzise aufeinander abgestimmt, somit werden systembedingte Druckdifferenzen zwischen linkem und rechtem Arm auf ein Minimum reduziert. Da die Messung gleichzeitig erfolgt, gibt es keine Verfälschung durch Blutdruckschwankungen. Darüber hinaus ist diese Messung auch wichtig für die tägliche Selbstmessung Ihrer Patienten, um zu wissen, an welchem Arm der Blutdruck gemessen werden soll.



Das Gerät ist mit 2 Universal-Zugbügel-Klettenmanschetten für Armumfänge von 22–42 cm ausgestattet und somit ideal für den Großteil der Patienten. Für kleinere oder größere Armumfänge sind optional noch weitere Manschetten erhältlich (min. 16 cm, max. 48 cm).



Dabei leistet das Gerät noch mehr: Durch die intelligente Aufpumpautomatik erfolgt die Messung bei jedem Patienten sanft und schnell ohne Nachpumpen. Der Bewegungssensor verhindert falsche Messergebnisse. Zudem werden eventuelle Herzrhythmusstörungen erkannt und im Display angezeigt. Selbstverständlich kann der boso Carat synchro auch ganz klassisch zur Blutdruckmessung an nur einem Arm eingesetzt werden.

Literatur:

1. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379: 905–14.

Weitere Informationen:

Boso GmbH und Co. KG
Dr. Rudolf Mad
A-1200 Wien
Handelskai 94–96/23. OG
E-Mail: r.mad@boso.at

Pharma-News

Sortis®: Das Original auf Generikapreis-Niveau!

Sortis® steht für langjährige Erfahrung und bewährte Qualität bei der Behandlung der Hypercholesterinämie. Weltweit zählt Sortis > 200 Millionen Patientenjahre Erfahrung seit Markteinführung [1].

Ende 2013 wurden die Preise für das Original Sortis® auf Generikaniveau gesenkt. Sortis® ist in der Grünen Box des EKO gelistet und frei verschreibbar.

Zusätzlich bietet Pfizer neben dem Original Sortis® sein eigenes Original-Generikum, Atorvastatin Pfizer®, an. Sowohl das Original, Sortis®, als auch das Original-Generikum, Atorvastatin Pfizer®, sind ohne Einschränkung preisgünstig in der Grünen Box gelistet.

Gut dokumentiertes Verträglichkeitsprofil

Sortis® ist indiziert bei Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und zur Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird. Für Sortis® gibt es keine Dosisbeschränkungen bei älteren Patienten oder Patienten mit Niereninsuffizienz.

Senkung des LDL-Cholesterins über den gesamten Dosisbereich

Der Wirkstoff Atorvastatin führt zu einer deutlichen Senkung des LDL-Cholesterinwertes [2]. In > 400 laufenden

und abgeschlossenen klinischen Studien mit > 80.000 Patienten konnte nachgewiesen werden, dass Sortis® Vorteile bei kardiovaskulären Behandlungsergebnissen bei Patienten mit Hypercholesterinämie und bei der Primärprävention haben kann [3–10].



Literatur:

1. IMS Dataview, Q4, 2010, Lipid-lowering database.
2. Fachinformation Sortis (Stand: Juni 2012).
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
5. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220–8.
6. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care pa-

tients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772–9.

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

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

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

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

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:



Pfizer Corporation Austria GmbH
Floridsdorfer Hauptstraße 1
1210 Wien

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 73

Sortis® 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium (Trihydrat)). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (10 mg Filmtablette: 2725 mg, 20 mg Filmtablette: 54,50 mg, 40 mg Filmtablette: 109,00 mg, 80 mg Filmtablette: 218,00 mg), Croscarmellose-Natrium, Polysorbat 80, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Simethiconemulsion [USP], Stearat-Emulgatoren, Verdickungsmittel, Benzoesäure, Sorbinsäure. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie: Die Anwendung von Sortis ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Sortis ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt - entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. **Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen:** Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Sortis ist kontraindiziert bei Patienten • mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels • mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normalwertes • in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer. **ATC-Code:** C10AA05. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Februar 2014. **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.**

Telmicard® sticht zweifach!

Mit Telmicard® steht Ihren Patienten der Wirkstoff Telmisartan als Markenprodukt seit 1. Mai 2014 generisch zur Verfügung. Telmicard® wird zusätzlich zur Bluthochdruckbehandlung auch zur kardiovaskulären Prävention bei Hochrisikopatienten eingesetzt. Bei Anwendung von Telmicard® zur kardiovaskulären Prävention wird eine Dosis von 80 mg empfohlen. Dadurch kann einerseits eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei erwachsenen Patienten mit manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder pAVK in der Vorgeschichte) oder Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden [1] und andererseits im Vergleich zu Placebo (sekundärer Endpunkt) eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, von nicht-tödlichem Myokardinfarkt und von nichttödlichem Schlaganfall bei Hochrisikopatienten erzielt werden [2].

Telmicard® verfügt über hervorragende pharmakologische Eigenschaften. Mit 24 Stunden weist Telmisartan die längste Halbwertszeit aller Sartane auf und besitzt die längste Dissoziations-Halbwertszeit (213 Min.) am AT1-Rezeptor. Die extrem lipophilen Eigenschaften von Telmisartan ermöglichen eine ausgezeichnete Membrangängigkeit und folglich erreicht Telmisartan im Vergleich zu anderen Sartanen ein hohes Verteilervolumen von 500 l [3]. Auf-

grund der vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften wird eine ausgezeichnete Blutdrucksenkung auch am Ende der Dosierungsperiode erreicht. Durch die Vermeidung von frühmorgendlichen Blutdruckspitzen wird das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse deutlich reduziert. Bei einmaligem Vergessen einer Einnahme konnte ebenfalls eine anhaltende Blutdrucksenkung gezeigt werden [4].

Seit 1. Mai 2014 ist Telmicard® in der Grünen Box (IND-frei) zu einem Kasenpreis von € 10,75 erhältlich [5].



Literatur:

1. Fachinformation Telmicard® (Stand: Oktober 2013).
2. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
3. Farsang C. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 605–22.
4. Lacourcière Y, Krzesinski JM, White WB, et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit* 2004; 9: 203–10.
5. WVZ 05/2014.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G. L. Pharma GmbH

MMag. Belinda Raback

A-8502 Lannach

Schlossplatz 1

E-Mail: belinda.raback@gl-pharma.at

*Fachkurzinformation
siehe Seite 87*

Bezeichnung des Arzneimittels: Concor 5 mg-Filmtabletten, Concor 10 mg-Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Concor 5 mg-Filmtablette enthält 5 mg Bisoprolol Fumarat. Concor 10 mg-Filmtablette enthält 10 mg Bisoprolol Fumarat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, Angina pectoris. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei: – bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates, – akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert, – kardiogenem Schock, – AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher), – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom), – sinuatrialem Block, – symptomatische Bradykardie, – symptomatische Hypotonie, – schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung, – Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom, – unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), – metabolischer Azidose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor 5 mg: Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172). Concor 10 mg: Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172), Eisenoxidrot (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: März 2013.

Bezeichnung des Arzneimittels: Concor plus®-Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn die alleinige Therapie mit Betablockern oder Diuretika nicht ausreichend wirksam ist. **Gegenanzeigen:** – bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, oder andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates, – akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert, – kardiogener Schock, – AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher), – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom), – sinuatrialer Block, – symptomatische Bradykardie, – ausgeprägte Hypotonie (systolisch weniger als 90 mmHg), – schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung, – schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom, – unbehandeltes Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), – therapieresistenter Kaliummangel, – schwere Hyponatriämie, – Hyperkalzämie, – schwere Nierenfunktionsstörung mit Oligurie und Anurie (Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml und/oder Kreatininclearance unter 30 ml/min), – akute Glomerulonephritis, – schwere Leberfunktionsstörung, einschließlich Präkoma und Koma hepaticum, – metabolische Azidose, – Gicht, – Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiver-Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, ATC Code: C07BB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Maisstärke, Kalziumhydrogenphosphat, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Macrogol, Dimeticon, Eisenoxidrot (E172), Eisenoxidschwarz (E172). **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: April 2012.

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

Stand der Information: Juli 2012.

Olmotec® 10 mg Filmtabletten. Olmtec® 20 mg Filmtabletten. Olmtec® 40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmtec® 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil. Olmtec® 20 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil. Olmtec® 40 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Olmtec 10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 61,6 mg Lactose-Monohydrat. Olmtec 20 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 123,2 mg Lactose-Monohydrat. Olmtec 40 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 246,4 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Magnesiumstearat. **Film-Überzug:** Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Olmtec Filmtabletten. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6), Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 5.2). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten. **ATC-Code:** C09CA08. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen.** **Stand der Information:** April 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 mit bekannter Wirkung:** 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. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, 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 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 in Abschnitt 6.1 genannten 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 (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09D A 08. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 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:** Jänner 2014

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. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Olmtec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 233,9 mg Lactose-Monohydrat. Olmtec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 221,4 mg Lactose-Monohydrat. **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 in Abschnitt 6.1 genannten 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, 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:** Jänner 2014

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 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** vorverkleisterte Maisstärke, verkieselte 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, 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. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika®HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** vorverkleisterte Maisstärke, silizifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg, 40 mg /10 mg/12,5 mg, 40 mg /10 mg /25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen 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, 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

Irbespress 75 mg – Filmtabletten. Irbespress 150 mg – Filmtabletten. Irbespress 300 mg – Filmtabletten. Zusammensetzung: 75 mg: Jede Filmtablette Irbespress 75 mg enthält 75 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbespress 75 mg enthält 16,03 mg Lactose. 150 mg: Jede Filmtablette Irbespress 150 mg enthält 150 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbespress 150 mg enthält 32,06 mg Lactose. 300 mg: Jede Filmtablette Irbespress 300 mg enthält 300 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbespress 300 mg enthält 64,125 mg Lactose. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Cellulose 80 (enthält 75 % Lactose-Monohydrat und 25 % Cellulosepulver), Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug (Opadry YS-1 7003 weiß): Titandioxid (E171), Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** Irbesartan wird angewendet zur Behandlung der essentiellen Hypertonie. Es ist auch indiziert zur Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein. ATC-Code: C09CA04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/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:** 09.2012

Irbespress-HCT 150/12,5 mg Filmtabletten. Irbespress-HCT 300/12,5 mg Filmtabletten. Irbespress-HCT 300/25 mg Filmtabletten. Zusammensetzung: 150/12,5 mg: Jede Filmtablette Irbespress-HCT 150 mg/12,5 mg enthält 150 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid sowie 45 mg Lactose als Lactose-Monohydrat. 300/12,5 mg: Jede Filmtablette Irbespress-HCT 300 mg/12,5 mg enthält 300 mg Irbesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid sowie 90 mg Lactose als Lactose-Monohydrat. 300/25 mg: Jede Filmtablette Irbespress-HCT 300 mg/25 mg enthält 300 mg Irbesartan und 25 mg Hydrochlorothiazid sowie 96,2 mg Lactose als Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Cellulose 80 (enthält 75 % Lactose-Monohydrat und 25 % Cellulosepulver), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug: 150 mg/12,5 mg (Opadry OY-34948 – pink): Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172). 300 mg/12,5 mg (Opadry OY-34948 – pink): Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172). 300 mg/25 mg (Opadry II 31F34205 – pink-violett): Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Eisenoxid rot (E172), Indigotin (E132), Eisenoxid schwarz (E172). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie. Diese fixe Kombination ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Irbesartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-Derivat). – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. – Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance <30 ml/min). – Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie. – Stark eingeschränkte Leberfunktion, biliäre Leberzirrhose und Cholestase. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. ATC-Code: C09DA04. **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:** 01.2014

Telmicard 40 mg-Tabletten. Telmicard 80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 40 mg: 1 Tablette enthält 40 mg Telmisartan. 80 mg: 1 Tablette enthält 80 mg Telmisartan. **Sonstige Bestandteile:** Natriumhydroxid, Povidon, Mannitol, Maisstärke, Carmellose-Calcium, Natriumstearylummarat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Hypertonie: Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. **Kardiovaskuläre Prävention:** Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Erwachsenen mit – manifeste atherothrombotische kardiovaskuläre Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Vorgeschichte) oder – Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel, – obstruktive Gallenfunktionsstörungen, – stark eingeschränkte Leberfunktion. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein. ATC-Code: C09CA07. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/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:** 10.2013

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: 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 (siehe Abschnitt 4.5). **Warnhinweise*:** Bei Absetzen von Iterium sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, ein plötzliches Abbrechen der Behandlung darf nicht erfolgen. Patienten mit kürzlich aufgetretenen Gefäßerkrankungen (Schlaganfall oder Myokardinfarkt) sollten während der Behandlung mit Iterium unter ständiger medizinischer Kontrolle sein. Aufgrund der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie, sollten vor allem ältere Patienten auf das erhöhte Sturzrisiko hingewiesen werden. Der Konsum von Alkohol während der Behandlung wird nicht empfohlen. Iterium sollte generell nicht in Kombination mit β -Blockern, welche zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol), angewendet werden. Aufgrund der enthaltenen Lactose sollte dieses Arzneimittel bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Lapp Lactase Mangel nicht angewendet werden. **Hilfsstoffe:** Enthält Laktose. **Wechselwirkungen*:** Kontraindizierte Kombinationen: Sultoprid. Nicht empfohlene Kombinationen: Alkohol, Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol). Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern: Baclofen, Beta-Blocker, Arzneien, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultopride). Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten: Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide, Tetracosactid, Neuroleptika, Imipramin, Antidepressiva, Morphin Derivate, Benzodiazepine, Anxiolytika – andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin) – andere zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Indoramin. **Fertilität*, Schwangerschaft*:** Es liegen keine Daten zur Behandlung mit Iterium® während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Iterium® während der Schwangerschaft vermieden werden. **Stillzeit*:** Es ist nicht bekannt ob Rilmenidin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Pharmakodynamische/toxikologische Daten aus Studien in Tieren haben die Ausscheidung von Rilmenidin/Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (Details siehe Abschnitt 5.3). Iterium® sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen*:** Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durchgeführt. Da Benommenheit eine häufige schwere Nebenwirkung darstellt, sollten Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit eine Maschine zu betätigen, hingewiesen werden. **Nebenwirkungen*:** Häufig: Palpitationen, 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. Gelegentlich: Hitzewallungen, orthostatische Hypotonie. **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-Blistersreifen 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 Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand:** Februar 2014.



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



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: 346-353
5 Smith RD et al. J Am Soc Hypertens 2008; 2(3): 165-72
6 Stumpe et al. Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1(2): 97-106
7 Bahlmann FH et al. Hypertension 2005; 45(4): 526-9
8 Fliser et al. Circulation 2004; 110: 1103-1107 18:308-347



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

Fachkurzinformation siehe Seite 86



Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



Premiere in Österreich
Irbesartan



irbepress®
Irbesartan

Schutz von Herz und Nieren über
die Blutdrucksenkung hinaus¹



IND – frei!

¹ Review: Croom KF *et al.* Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy. Drugs 2004; 64:999-1028.

GEROT  LANNACH – Ihr österreichischer Partner

TELMICARD®
Telmisartan
sticht zweifach!



ab 1. Mai 2014
IND – frei!

Fachkurzinformation siehe Seite 87

- **IND-frei**
- **Teilbare und laktosefreie Filmtabletten**

TELMICARD®
Telmisartan