

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Monogenetische Formen der Hypertonie

C. Schwarz

Hypertensiver Notfall – hypertensive Entgleisung (Krise)

R. R. Wenzel, J. Slany, T. Weber, R. Zweiker, B. Watschinger

Jahrestagung Nephrologie & Hypertensiologie

18. bis 20. September 2014, Baden

– Kurzfassungen von Vorträgen

– Abstracts von Vorträgen und Postern

RUBRIKEN

Durch meine Brille

Hypertension News-Screen

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik



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



KIDNEY
MEETS
HEART
MEETS
MUSIC



WWW.OEGHN-2014.AT

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus
www.kup.at/hypertonie

Member of the





Zeit zu wechseln in die Olmesartan- Familie

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

OLM-1-0812-01_Aug. 2012

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

Fachkurzinformation siehe Seite 144



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



Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



Inhalt

Editorial	93
J. Slany	
Monogenetische Formen der Hypertonie	94
C. Schwarz	
Hypertensiver Notfall – hypertensive Entgleisung (Krise)	97
R. R. Wenzel, J. Slany, T. Weber, R. Zweiker, B. Watschinger	
Jahrestagung Nephrologie & Hypertensiologie 18. bis 20. September 2014, Baden	
– Kurzfassungen von Vorträgen	
Der Hochdruckpatient im Spannungsfeld der neuen Guidelines der ESC 2013, JNC8 und ÖGH	101
J. Auer	
Der schwierige Fall – Herausforderung in Diagnostik und Therapie beim Schlaganfall	103
H. Pilz	
Statistik für Kliniker – Was Mediziner von Statistik wissen sollten	104
E. Kvas	
Prävention/Regression von Endorganschäden – Aktueller und zukünftiger Stellenwert in der klinischen Praxis	107
T. Weber	
Wer braucht keine Messung der „arterial stiffness“ in der Praxis?	108
T. Weber	
– Abstracts von Vorträgen und Postern	110
RUBRIKEN	
Durch meine Brille	129
J. Slany	
Hypertension News-Screen	131
P. Fitscha, T. Weber, R. Zweiker	
Aktuelles:	
Enalapril/Nitrendipin (Cenipres®): Gut ist, was zum Ziel führt*	136
A. Brugger	
Pharma-News	138
Medizintechnik	143
Impressum	93

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

Dr. Paul Pavsek, Weiz
Prim. Univ.-Prof. Dr. Max Pichler, Salzburg
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



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

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Das vorliegende Heft enthält wegen der erfreulichen Fülle von Kurzfassungen und Abstracts zur diesjährigen Jahrestagung der ÖGH nur 2 peer-reviewte Artikel. Kollege **Ch. Schwarz, Steyr**, stellt in einer konzisen Übersicht die wichtigsten der insgesamt seltenen monogenetischen Hypertonieformen, die der Hochdruckspezialist jedoch kennen sollte, brilliant dar. **R. Wenzel aus Zell am See** hat sich der Mühe zahlreicher, von seinen Koautoren angeregten Überarbeitungen des schwierigen Kapitels des hypertensiven Notfalls unterzogen. Konsequenter Weise hat die Arbeit als Ergänzung der Guidelines vom Vorstand der ÖGH Anerkennung gefunden. Beiden Autoren möchte ich meinen besonderen Dank für ihre hervorragenden Artikel aussprechen.

Von den Kurzfassungen der Vorträge zur Jahrestagung möchte ich besonders auf die kritische Arbeit von **E. Kvas** zur Statistik hinweisen, sowie von **Th. Weber** zur Frage, bei wem eine Messung der Gefäßsteifigkeit nicht notwendig ist.

Der Hypertension-Newsscreen kommentiert wichtige rezente Arbeiten zur Gefäßsteifigkeit im Alter, nächtlicher Blutdruckvariabilität und Blutdrucksenkung durch CPAP bei Patienten mit OSAS.

Wie immer eine anregende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr J. 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), Einzelheft 10,-

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

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

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

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

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

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

Monogenetische Formen der Hypertonie

C. Schwarz

Kurzfassung: Monogenetische Hypertonien sind seltene Erkrankungen im Erwachsenenalter. Sie werden vor allem durch Störungen der Regulation der renalen Natriumelimination verursacht. Neben der Familienanamnese sind ein früher Erkrankungsbeginn sowie typische Veränderungen des Kalium- und Säure-Basen-Haushaltes am auffälligsten. Weiters präsentieren sich diese Patienten oft mit therapierefraktären Hypertonien und Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Haushaltes. Die korrekte Diagnostik ist nicht nur entscheidend für die adäquate Therapie, sondern auch zur genetischen Beratung der Betroffenen. Die rezenten Erkenntnisse aus der Forschung

zu monogenetischen Formen der Hypertonie haben zu einem besseren Verständnis des Blutdruckregulationssystems des Menschen, aber auch der primären Hypertonie beigetragen.

Schlüsselwörter: Monogenetik, Hypertonie, Aldosteron, Kalium, Vererbung, Natriumhaushalt

Abstract: Monogenetic Forms of Hypertension. Monogenetic forms of hypertension are rare disorders in adults. The reasons behind the diseases are severe disturbances in renal sodium handling. A positive family history, early on-

set of hypertension, and disturbances in acid base and potassium metabolism are typical features. Furthermore, patients present with intrac-table hypertension and changes in the renin-angiotensin-aldosterone system. A correct diagnosis is necessary for adequate treatment and for genetic counselling. Recent scientific publications on monogenetic hypertension have great impact on our understanding of blood pressure regulation and the development of essential hypertension as well. **J Hypertonie 2014; 18 (3): 94–6.**

Key words: monogenetic, hypertension, aldosterone, potassium, inheritance, sodium handling

■ Einleitung

Monogenetische Formen der Hypertonien sind sehr seltene Erkrankungen, aber dennoch von großer Relevanz für den Internisten. Sie erklären einerseits mögliche pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung der essenziellen Hypertonie und sind andererseits Hypertonieformen, an die vor allem bei jüngeren Patienten mit positiver Familienanamnese gedacht werden sollte. *Per definitionem* sind monogenetische Formen der Hypertonie durch eine singuläre Mutation eines Gens erklärbar, während der genetische Hintergrund der primären Hypertonie als multigenetisch einzustufen ist [1].

Diese Übersichtsarbeit soll die Pathophysiologie, Diagnose und Therapiemöglichkeiten der häufigsten Formen der monogenetischen Hypertonien darstellen. Es wird der Schwerpunkt dabei auf die renal bedingten Formen gelegt und auf die adrenalen Formen nur kurz eingegangen.

Klinisch treten die monogenetischen Hypertonien nicht unbedingt schon im Kindesalter auf, sondern manifestieren sich oft erst im Erwachsenenalter. Die klinische Manifestation der genetischen Erkrankung (Phänotyp), in diesem Fall das Ausmaß der Hypertonie oder der Elektrolytverschiebungen, kann auch innerhalb der Familie erheblich schwanken. Umweltfaktoren, wie die Salzzufuhr, die Art und Lokalisation der Mutation sowie die Gegenregulationskapazität des Körpers, bestimmen den Phänotyp. Nachdem 30–40 % der primären Hypertonie durch den Genotyp bestimmt werden, ist leicht verständlich, dass zusätzliche Mutationen oder Polymorphismen an anderen Genen ebenfalls den Phänotyp beeinflussen [2].

■ Physiologie der renalen Blutdruckregulation

Der systemische Blutdruck wird durch die renale Salzelimination und die Ausschüttung von Renin beeinflusst. Die für die

monogenetischen Hypertonieformen relevanten renalen Störungen betreffen die renale Salzausscheidung durch Mutationen an verschiedenen Natriumtransportern am Tubulusapparat. Obwohl in den proximalen Tubulusabschnitten > 65 % der glomerulär filtrierte Menge an Natrium resorbiert wird, sind vor allem die distalen Abschnitte, welche zur Feinadjustierung der Salzelimination dienen, prädisponiert, im Zusammenhang mit Hypertonien zu stehen (Abb. 1). Neben dem epithelialen Natrium-Kanal- (ENaC) und dem NaCl-Kotransporter (NCC) kann auch der Mineralokortikoidrezeptor (MR) durch Mutationen in seiner Funktion beeinträchtigt sein [3].

■ Renale Formen der monogenetischen Hypertonien

Liddle-Syndrom

Diese autosomal dominant vererbte Form der Hypertonie ist durch eine Mutation der β - oder γ -Einheit des ENaC bedingt. Diese Mutation beeinflusst die Internalisierung oder Öff-

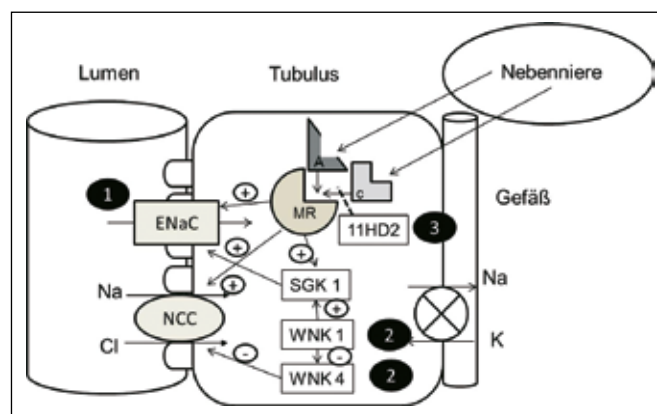


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des distalen Tubulusapparates (distale Tubulusepithelzellen sowie Zellen des Sammelrohrs). Der dominante Salztransporter im distalen Tubulus ist der NCC (Natrium-Chlorid-Kotransporter oder thiazidsensitive NaCl-Transporter), am Sammelrohr der ENaC (epithelialer Natriumtransporter oder amiloridsensitiver Natriumtransporter).

A: Aldosteron; C: Cortisol; 11HD2: 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ II; MR: Mineralokortikoidrezeptor; SGK1: Glukokortikoid-induzierbare Proteinkinase 1; WNK 1 und 2: *with no lysine* (K) Serin/Threonin-Kinase; Na: Natrium; Cl: Chlorid; K: Kalium; +: Aktivierung; -: Inhibierung

1: Mutation am ENaC = Liddle-Syndrom; 2: Mutation an WNK 1 oder 4 = familiäre hyperkaliämische Hypertonie; 3: Inaktive 11HD2 bei *apparent mineralocorticoid excess*. Mod. nach [1].

Eingelangt am 2. März 2014; angenommen am 4. Mai 2014

Aus der Abteilung für Innere Medizin I, Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Steyr

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Christoph Schwarz, Abteilung für Innere Medizin I, Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Steyr, A-4400 Steyr, Sierninger Straße 170; E-Mail: christoph.schwarz@gespag.at

nungswahrscheinlichkeit des Transporters, was letztendlich eine vermehrte Aktivität des Transporters (*Gain-of-function-Mutation*) bedeutet. Diese bewirkt über eine vermehrte Natriumretention eine Volumenexpansion und eine Hypertonie [4]. Der häufigste Phänotyp präsentiert sich mit einer milden Hypertonie ab der Jugend. Aufgrund der zusätzlichen Funktion des ENaC in der Regulation des Kalium- und Säure-Basen-Haushaltes präsentieren sich die Patienten auch häufig mit einer Hypokaliämie und milden metabolischen Alkalose. Sowohl Renin als auch Aldosteron sind aufgrund der Volumenexpansion supprimiert.

Die Therapie besteht aus einer strengen Kochsalzrestriktion und der Gabe von Amilorid oder Triamteren, welche beide selektiv den ENaC inhibieren. Mineralokortikoid-Antagonisten sind hingegen wirkungslos [1].

Mithilfe von *Single Nucleotide Polymorphism-* (SNP-) Analysen konnte bereits gezeigt werden, dass genetische Varianten (Polymorphismen) des ENaC ebenfalls mit dem Auftreten von salzsensitiven Hypertonien assoziiert sind [5].

Eine *Loss-of-function*-Mutation des ENaC führt zu einem schweren renalen Salzverlust mit Hypotonie und Hyperkaliämie und ist als autosomal rezessive Form des Pseudohypoaldosteronismus Typ I beschrieben worden.

Familiäre hyperkaliämische Hypertonie (Pseudohypoaldosteronismus Typ II, Gordon-Syndrom)

Bei dieser sehr seltenen, autosomal dominant vererbten Form der Hypertonie wurde ursprünglich eine direkte Mutation am NCCT vermutet, da bereits sehr früh erkannt wurde, dass Thiaziddiuretika, welche den NCCT inhibieren, eine effektive Therapie darstellen. Insgesamt sind derzeit 4 Gene bekannt, die einen ähnlichen Phänotyp induzieren (aber nur 2 Mutationen wurden bislang beschrieben). Die Mutationen betreffen dabei nicht den NCCT direkt, sondern dessen Regulatorgene WNK 1 und WNK 4. Während es bei WNK 1 zu einer *Gain-of-function*-Mutation kommt, löst bei WNK 4 eine *Loss-of-function*-Mutation eine Aktivierung des NCCT aus [6].

Der Phänotyp präsentiert sich mit einer Hypertonie oft erst ab dem Erwachsenenalter. Wiederum sind zusätzlich mit einer Hyperkaliämie und milden metabolischen Azidose Abweichungen des Elektrolythaushaltes zu erwarten. Die Plasma-Renin-Aktivität ist vermindert, das Aldosteron im Blut normal oder vermindert, auf jeden Fall inadäquat niedrig in Relation zur vorhandenen Hyperkaliämie. Die effektivste Therapie besteht in der Gabe eines Thiaziddiuretikums [1].

Der Phänotyp ähnelt einem hyporeninämischen Hypoaldosteronismus, wie er oft bei Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet werden kann. Auch die Therapie mit Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin A kann über eine NCCT-Aktivierung eine Hypertonie induzieren [7].

Ist hingegen eine *Loss-of-function*-Mutation des NCCT vorhanden, so präsentieren sich die Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten und Hypokaliämie, dem Gitelman-Syndrom.

Apparent Mineralocorticoid Excess (AME)

Der AME ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, welche durch eine Mutation der 11- β -Hydroxy-Steroiddehydrogenase Typ II bedingt ist. Dieses Enzym ist lokalisiert am Mineralokortikoidrezeptor (MR). Es verhindert die Ankopplung des in deutlich höherer Konzentration zirkulierenden Kortisols am MR, indem es Kortisol in Kortison umwandelt. Ein Defekt des Enzyms lässt Kortisol genauso wie Aldosteron am MR binden und diesen aktivieren [8].

Neben der Hypertonie präsentieren sich diese Patienten mit Hypokaliämie, einer metabolischen Alkalose und Harnkonzentrationsstörungen. Die Hypertonie kann als schwere Hypertonie im frühen Kindesalter, aber auch als milde Hypertonie im Erwachsenenalter auftreten. Auch die Elektrolytstörungen sind oft sehr unterschiedlich stark ausgeprägt. Zusätzlich werden eine Hyperkalziurie und Nephrokalzinose sowie verminderte Spiegel von Aldosteron und Renin im Blut beobachtet. Im Harn zeigt sich eine typische Verschiebung von Kortisol bzw. dessen Abbauprodukten. Die Summe von Tetrahydrokortisol + Allo-Tetrahydrokortisol dividiert durch die Konzentration von Tetrahydrokortisol ist bei AME deutlich erhöht [9].

Die Therapie besteht neben der Gabe von Aldosteronantagonisten (auch Eplerenon) in einer strengen Salzrestriktion und einer Kaliumsubstitution. Zusätzlich kann die Gabe von Amilorid (bei schwerer Hypokaliämie) oder eines Thiazids (zur Therapie der Hyperkalziurie) notwendig sein [1].

Auch die reichliche Zufuhr von Lakritze kann über dessen Inhaltsstoff Glycyrrhetinsäure die Inhibition der 11- β -Hydroxy-Steroiddehydrogenase zur Folge haben und somit einen ähnlichen Phänotyp bedingen [10].

Hypertension Exacerbated by Pregnancy

Diese nicht nur auf Frauen beschränkte *Gain-of-function*-Mutation des Mineralokortikoidrezeptors wird autosomal dominant vererbt und tritt extrem selten auf. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung oft nur in der Schwangerschaft. Durch die Mutation des MR können auch andere Steroidhormone wie Kortisol, aber auch Progesteron, am MR binden und diesen aktivieren. Da die Progesteronspiegel während der Schwangerschaft um das 100–1000-Fache ansteigen, sind Blutdruckentgleisungen in dieser Situation erklärbar. Ein weiteres Charakteristikum ist, dass die Verabreichung von Spironolacton ebenfalls zu einer MR-Stimulation führt und damit den Blutdruck massiv erhöhen kann [11].

Die Therapie besteht in einer Salzrestriktion, Thiazide und Amilorid sind ebenfalls wirksam [1].

■ Adrenale Formen der monogenetischen Hypertonie

Glucocorticoid-remediable Aldosteronism (familiärer Hyperaldosteronismus Typ I [FH I])

In der Nebenniere wird in der Zona glomerulosa unter Kontrolle von Angiotensin II Aldosteron, in der Zona fasciculata unter der Kontrolle von ACTH Kortisol produziert. Die Schlüsselenzyme für diesen Mechanismus sind die 11- β -Hydroxylase

Tabelle 1: Differenzialdiagnose der wichtigsten Formen monogenetischer Hypertonien. Mod. nach [1].

Erkrankung	Vererbung	Alter	Kalium	PRA	Aldo	MR-A-Therapie
Liddle-Syndrom	AD	K, E	N oder ↓	↓	↓	Nicht wirksam
Gordon-Syndrom	AD	E (K)	N oder ↑	↓	N oder ↑	Nicht wirksam
AME	AR	S, K, E	↓	↓	↓	Wirksam
H-P	AD	K, E	N oder ↓	↓	↓	Erhöht RR
GRA	AD	S, K	N oder ↓	↓	↑ oder N	Wirksam
FH II	AR/AD	S	N oder ↓	↓	↑	Wirksam

AME: *Apparent mineralocorticoid excess*; H-P: *Hypertension exacerbated by pregnancy*; GRA: *Glucocorticoid-remediable aldosteronism*; FH II: familiärer Hyperaldosteronismus Typ II; AD: autosomal dominant; AR: autosomal rezessiv; K: Kindesalter; E: Erwachsenenalter; S: Säuglingsalter, frühe Kindheit; N: normal; ↓: vermindert; ↑: erhöht; PRA: Plasma-Renin-Aktivität; Aldo: Aldosteronkonzentration; MR-A: Ansprechen auf Mineralokortikoid-Antagonisten.

für Kortisol bzw. die Aldosteronsynthetase für Aldosteron. Beide Enzyme sind in unmittelbarer Nähe am Chromosom 8 kodiert und bei der FH I fusioniert die ACTH-Promotorregion mit dem Aldosteronsynthetasegen. Es kommt damit auch zu einer ACTH-abhängigen Stimulation von Aldosteron und damit zu einer Hypertonie. Durch die Gabe von Glukokortikoiden wird die Produktion von ACTH gehemmt und damit die ACTH-abhängige Aldosteronproduktion inhibiert. Zusätzlich können Aldosteronantagonisten als Therapie angewendet werden.

Die Folge der Mutation ist ein Bluthochdruck ab der Kindheit, wobei auch milde Formen auftreten, die erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden [1].

Familiärer Hyperaldosteronismus Typ II

Wie bei der FH I führt ein Mineralokortikoidexzess zur Hypertonie, diese ist aber durch Dexamethason nicht suppressierbar. Diese autosomal dominant vererbte Form der Hypertonie lässt eine monogenetische Erkrankung vermuten, obwohl das Gen bislang nicht identifiziert wurde.

Es kommt zu einer Hypertonie, welche sich erst im Erwachsenenalter manifestiert. Viele der Patienten zeigen eine Nebennierenrindenhyperplasie, seltener ein Adenom. Der Phänotyp lässt sich nicht von einem primären Hyperaldosteronismus unterscheiden, einzig die positive Familienanamnese gibt einen Hinweis auf die Erkrankung. Es wird dennoch vermutet, dass der FH II wahrscheinlich die häufigste Form der vererbten Hypertonie bei Erwachsenen darstellt [12].

Zusammenfassung

Neben der positiven Familienanamnese ist auch das Auftreten einer Hypertonie in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter typisch. Zusätzlich können Störungen des Kalium- und Säure-Basen-Haushaltes Hinweise geben. Während die Plasma-Renin-Aktivität zumeist vermindert ist, kann das Serum-Aldosteron normal oder erniedrigt sein. Auch ein ungewöhnlich starkes oder fehlendes Therapieansprechen auf die Blockade des MR (Spironolacton), des NCCT (Thiazid) oder des ENaC (Amilorid) kann darauf aufmerksam machen. In jeden

Fall sollte man sich bei Erhebung der Familienanamnese bewusst sein, dass die genetische Penetranz sehr unterschiedlich sein kann. Tabelle 1 gibt Hinweise zur Differenzialdiagnose der wichtigsten Formen der monogenetischen Hypertonie.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1929–37.
- Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8545–51.
- Wadei HM, Textor SC. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 602–9.
- Schild L, Rossier BC. Liddle's Syndrome. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, et al (eds). *Genetic Diseases of the Kidney*. Elsevier, Burlington, MA, 2009; 281–9.
- Zhao Q, Gu D, Hixson JE, et al.; Genetic Epidemiology Network of Salt Sensitivity Collaborative Research Group. Common variants in epithelial sodium channel genes contribute to salt sensitivity of blood pressure: The GenSalt study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 375–80.
- Hoorn EJ, Nelson JH, McCormick JA, et al. The WNK kinase network regulating sodium, potassium, and blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 605–14.
- Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med* 2011; 17: 1304–9.
- Wilson RC, Krozowski ZS, Li K, et al. A mutation in the HSD11B2 gene in a family with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2263–6.
- White P. The syndrome of apparent mineralocorticoid excess. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, et al (eds). *Genetic Diseases of the Kidney*. Elsevier, Burlington, MA, 2009; 291–300.
- Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 1987; 2: 821–4.
- Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 289: 119–23.
- Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, et al. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet* 2000; 37: 831–5.

PD Dr. Christoph Schwarz

Medizinstudium in Wien, Promotion 2000. Ausbildung im Fach Innere Medizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. 2008 Habilitation für das Fach Innere Medizin. Seit 2009 Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzfach Nephrologie. 2006–2011 Innere Medizin, Nephrologie, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz. 2011–2013 Innere Medizin, Nephrologie, Medizinische Universität Graz. Seit 2013 Innere Medizin, Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Steyr.



Hypertensiver Notfall – hypertensive Entgleisung (Krise)*

R. R. Wenzel¹, J. Slany², T. Weber³, R. Zweiker⁴, B. Watschinger⁵

Kurzfassung: Der hypertensive Notfall bezeichnet eine kritische Zunahme des Blutdruckes mit Organschaden. Davon abzugrenzen ist die hypertensive Entgleisung (Krise) ohne akuten Organschaden. In der Regel findet man diastolische Blutdruckwerte > 100–120 mmHg und systolische Werte > 180 mmHg, wobei die Blutdruckwerte beim hypertensiven Notfall auch niedriger sein können. Die Behandlung von Patienten mit hypertensivem Notfall erfolgt immer stationär auf einer Überwachungs- oder Intensivstation. Eine rasche Senkung des Blutdruckes sollte bei Lungenödem und Aortendissektion erfolgen. Andernfalls wird eine Senkung um 25 % innerhalb der ersten 60 Minuten angestrebt. Mittel erster Wahl in Österreich ist Urapidil, aber auch Nitroglycerin, Clonidin, Natriumnitroprussid und intravenöses Nifedipin über Perfusor können eingesetzt werden. Die Prognose von Patienten mit schweren hypertensi-

ven Notfällen ist ohne Therapie auch heute noch extrem schlecht, wobei auch hypertensive Krisen mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate verbunden sind. Bei konsequenter Therapie ist jedoch eine sehr viel bessere Prognose möglich.

Schlüsselwörter: Hypertensiver Notfall, hypertensive Krise, hypertensive Entgleisung, Organschaden

Abstract: Hypertensive Emergency and Hypertensive Urgency (Crisis). The term hypertensive emergency refers to a critical increase in blood pressure with organ damage. It has to be distinguished from hypertensive urgency (crisis) without acute organ damage. In general, one finds diastolic blood pressure values > 100–120 mmHg and systolic values > 180 mmHg, but blood pressure values in hypertensive emergency may also

be lower. Treatment of patients with hypertensive emergency should always take place at an intermediate- or intensive-care unit. Rapid blood pressure reduction should be achieved only in pulmonary edema and aortic dissection. Otherwise, a reduction of 25 % within the first 60 minutes should be aimed at. Agent of choice in Austria is urapidil, but nitroglycerin, clonidine, sodium nitroprusside, and intravenous nifedipine via continuous pump can be used as well. The prognosis of patients with severe hypertensive emergencies without therapy is still bad, even hypertensive crises are associated with increased cardiovascular event rates. With consistent therapy, however, an excellent prognosis can be achieved. **J Hypertonie 2014; 18 (3): 97–100.**

Key words: hypertensive emergency, hypertensive urgency, hypertensive crisis, organ damage

■ Einleitung

Ein hypertensiver Notfall bezeichnet eine Situation mit unkontrollierten, in der Regel ausgeprägt hypertensiven Blutdruckwerten, die mit akutem Endorganschaden oder -versagen einhergehen [1]. Davon zu trennen ist eine deutliche Blutdruckerhöhung ohne akuten Organschaden bzw. ohne ausgeprägte Symptome (hypertensive Entgleisung oder Krise bzw. *hypertensive urgency*) [1]. Obwohl der hypertensive Notfall unbehandelt eine hohe Letalität hat, sind auch Patienten mit hypertensiver Entgleisung gefährdet für ein kardiovaskuläres Ereignis [2, 3]. Die meisten Patienten mit hypertensiven Notfällen haben eine vorbestehende chronische Hypertonie. Allerdings gibt es auch Fälle, bei denen nachweislich normotensive Patienten plötzlich in einen hypertensiven Notfall geraten. Dies ist zum Beispiel bei akuter Glomerulonephritis oder Präeklampsie der Fall [4–7]. Die pathophysiologischen Mechanismen, die bekanntermaßen auch eine hypertensive endotheliale Schädigung induzieren, sind komplex und bis heute nicht vollkommen geklärt. In jedem Fall finden sich Störungen im Bereich des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, in der Freisetzung endogener Vasodilatoren (insbesondere NO), lokaler Vasokonstriktoren (z. B. Endothelin 1) sowie von Adhäsionsmolekülen und inflammatorischen Mediatoren [4–8].

*Ergänzungsartikel zu den Hypertonieleitlinien 2013 der ÖGH

Eingelangt am 29. Dezember 2013; angenommen nach Revision am 23. April 2014; Pre-Publishing Online am 16. Mai 2014

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin, Aö. Krankenhaus Zell am See; ²Ordination Prof. Slany, Wien; ³Kardiologischen Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels; ⁴Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ⁵Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. René R. Wenzel, Allgemeines öffentliches Krankenhaus Zell am See, A-5700 Zell am See, Paracelsusstraße 8; E-Mail: rene@rrwenzel.at

■ Definition

Die Guidelines der European Society of Hypertension (ESH) und der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) definieren hypertensive Notfälle als deutliche kritische Zunahme bzw. Erhöhung des Blutdruckes, verbunden mit einer Organschädigung [1, 9]. Die ESH-Guidelines definieren eine Blutdruckerhöhung > 180 mmHg systolisch und/oder > 120 mmHg diastolisch. Die ÖGH-Guidelines geben hingegen keine Grenzwerte an, da es einen hypertensiven Notfall bei entsprechender Klinik auch bei niedrigeren Blutdruckwerten geben kann. Wichtig scheint weniger der absolute Blutdruckwert als vielmehr der relative und plötzliche Blutdruckanstieg zu sein und der nachweisbare Organschaden. Klassischerweise finden sich beim hypertensiven Notfall deutliche neurologische Veränderungen (hypertensive Enzephalopathie, zerebraler Insult, zerebrale Blutung) oder andere Organmanifestationen wie akutes Linksherzversagen mit (Prä-) Lungenödem, Aortendissektion, akutem Nierenversagen oder Eklampsie [1].

Tabelle 1 fasst die häufigsten Erkrankungen zusammen, die mit einem hypertensiven Notfall einhergehen.

■ Organmanifestationen

Ophthalmologische Organmanifestationen können in Form von Retinaeinblutungen oder Retinaexsudaten bis hin zum Papillenödem auftreten und werden mittels Fundusuntersuchung diagnostiziert [4, 7].

Ein akutes Nierenversagen, gekennzeichnet durch einen akuten Kreatininanstieg, ist ein Hinweis auf eine maligne Nephrosklerose, die zu renaler Schädigung, Hämaturie und Proteinurie führen kann. Die Nierenbiopsie bei maligner Nephrosklerose zeigt eine fibrinoide Nekrose der Arteriolen und Kapillaren, die ähnlich einem hämolytisch-urämischem Syndrom imponieren

Tabelle 1: Auswahl von klinischen Zuständen, die mit hypertensiven Notfällen assoziiert sein können.

- Maligne Hypertonie mit Papillenödem
- Ischämischer Insult
- Hämorrhagischer Insult
- Subarachnoidalblutung
- Akute Aortendissektion
- Akute Linksherzinsuffizienz
- Akutes Koronarsyndrom
- Akute Glomerulonephritis/rapid progrediente Glomerulonephritis (RPGN)
- Renale Krise bei Kollagenose/systemische Sklerose (PSS)
- Exzessive Katecholamine (inklusive Krise bei Phäochromozytom)
- Interaktionen mit MAO-Hemmern
- Kokain
- Rebound nach abruptem Absetzen von Antihypertensiva (Clonidin)
- Eklampsie
- Postoperative Hypertonie
- Schwere Verbrennungen

können. Diese akute renale Schädigung führt zu einer glomerulären Ischämie mit einer ausgeprägten, reninabhängigen zusätzlichen Hypertoniekomponente, die den Druckanstieg bis hin zum Vollbild der malignen Hypertonie verstärken kann [4, 7, 8].

Die neurologischen Symptome können durch eine passagere Ischämie, aber auch durch irreversible Schädigungen mit intrazerebraler Blutung, subarachnoidaler Blutung, lakunären Infarkten oder eben hypertensiver Enzephalopathie bedingt sein. Die hypertensive Enzephalopathie wird durch ein mehr oder weniger ausgeprägtes Hirnödema verursacht, mit langsamem oder auch plötzlichem Auftreten von Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und nicht eindeutig lokalisierbaren neurologischen Symptomen (Unruhe, Verwirrtheit, Krampfanfällen bis hin zum Koma) [10].

■ Blutdruckwerte und hypertensiver Notfall

Üblicherweise wird die Durchblutung der Organe über die Autoregulation bei Blutdruckanstieg reguliert. Hierdurch wird die Gewebepfusion in einem relativ breiten Blutdruckbereich konstant gehalten. Je schwerer die Hypertonie ist, desto weniger funktioniert jedoch die Autoregulation [4, 11]. Durch Zunahme des Druckes in Arteriolen und Kapillaren kommt es zunehmend zu einer Schädigung der Gefäßwand mit Ruptur des Gefäßendothels. Im Gehirn führt diese Hyperperfusion mit Versagen der Autoregulation dann letztlich zum Hirnödema als wichtigstem Mechanismus der hypertensiven Enzephalopathie. Letztlich ist der Blutdruckwert, bei dem die genannten Mechanismen eintreten, abhängig vom Basisblutdruck. Bei Patienten, die bereits eine chronische Hypertonie mit Hypertrophie der Arteriolen haben, wird die Übertragung des Druckes in den Kapillarbereich reduziert. Somit tritt eine maligne Hypertonie bzw. ein hypertensiver Notfall typischerweise erst bei diastolischen Blutdruckwerten > 120 mmHg auf. Andererseits kann jedoch auch bei deutlich niedrigeren diastolischen Blutdruckwerten (z. B. 100 mmHg) eine hypertensive Enzephalopathie bei vorher normotensiven Patienten mit akuter hypertensiver Entgleisung auftreten, weil die Autoregulation bereits bei relativ milden hypertensiven Blutdruckwerten nicht mehr

ausreichend funktioniert. Die Störung der Autoregulation kann zudem dazu führen, dass bei einer gut gemeinten, schnellen antihypertensiven Therapie (insbesondere beim Einsatz potenter intravenöser Antihypertensiva) zu schnell die Organperfusion reduziert und damit die Autoregulation der Organe (Gehirn, Herz) überfordert wird und es zu Ischämien kommt [4, 11]. Aufgrund neuer pathophysiologischer Studien dürfte die pulsatile Belastung (gemessen als Pulsdruck) eine größere Bedeutung als der basale Blutdruckwert (der die kontinuierliche Blutdrucklast darstellt) haben, da erstere vermutlich eine enge Beziehung mit der Gefäßschädigung aufweist [12–15].

Bei der Entstehung der fibrinoiden Nekrose der Arteriolen scheint das Renin-Angiotensin-System eine wesentliche Rolle zu spielen. Zumindest konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden, dass bei gleichen Blutdruckwerten Tiere, die mit einem ACE-Hemmer (Ramipril) vorbehandelt wurden, ein deutlich geringeres Risiko für einen vaskulären Schaden hatten [8].

■ Blutdruckwerte und hypertensive Entgleisung/Krise

Eine hypertensive Entgleisung (hypertensive Krise) unterscheidet sich vom hypertensiven Notfall durch den fehlenden akuten Organschaden und die fehlende, ausgeprägte klinische Symptomatik. Banale Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel und Nasenbluten sind nicht selten, wobei meist offen bleibt, ob diese Symptome einen kausalen Zusammenhang mit der Drucksteigerung haben. Die ungewöhnlich deutlichen Blutdruckanstiege sind häufig durch die Reduktion oder das Weglassen/Vergessen von Antihypertensiva bedingt oder z. B. durch Aufregung, Stress oder Angst.

■ Therapie

Zur Therapie von hypertensiven Notfällen gibt es wenige kontrollierte Studien. Die nationalen und internationalen Empfehlungen sind daher nicht mit guten, kontrollierten, randomisierten Studien erklärt, basieren jedoch auf einer breiten, international anerkannten Expertenmeinung [9]. Aus verständlichen Gründen verbieten sich placebokontrollierte Studien in diesen gefährlichen Situationen. Man weiß aus historischen Daten, dass die Mortalität bei unbehandelten hypertensiven Notfällen und auch die Komplikationsrate bei diesen Patienten extrem hoch ist [3], und ist heute ohne Zweifel der Ansicht, dass ein hypertensiver Notfall behandelt werden muss.

Die Art der Therapie hängt von der Verfügbarkeit der Pharmaka und der Erfahrung des behandelnden Arztes mit der jeweiligen Substanz ab. Grundsätzlich sollten zu starke und zu rasche Blutdrucksenkungen [16] vermieden werden. Ausnahmen sind das Lungenödem und die Aortendissektion, bei denen eine rasche und deutliche Blutdrucksenkung angestrebt werden soll [9].

Hypertensiver Notfall

Patienten mit einem hypertensiven Notfall sollten unverzüglich auf einer Überwachungsstation (*intermediate-care unit* [IMCU]) behandelt werden. Wie stark der Blutdruck gesenkt wird, hängt auch von der jeweiligen Erkrankung ab. Bei akutem ischämischem Insult sollte eine Blutdrucksenkung nur

bei geplanter Thrombolyse oder sehr hohen Blutdruckwerten ($> 220/110$ mmHg) erfolgen (siehe ÖGH-Empfehlungen 2013), weil es durch zu starke Senkung des Blutdruckes zu einer Vergrößerung des Insultareals kommen kann und die bisher durchgeführten Studien keinen klinischen Nutzen gezeigt haben. Bei akutem Lungenödem und Aortendissektion hingegen muss eine rasche und aggressive Blutdrucksenkung erfolgen. In allen anderen Fällen empfehlen die ÖGH-Guidelines eine Senkung des arteriellen Mitteldruckes um 25 % des Ausgangswertes während der ersten Stunden. In den folgenden 6 Stunden sollte dann ein Blutdruckzielwert $< 160/100$ mmHg erreicht werden.

Eine zu intensive antihypertensive Therapie kann dazu führen, dass der Patient im weiteren Verlauf hypoton wird, was bei den Patienten aufgrund der dann empfundenen Nebenwirkungen die Compliance möglicherweise längerfristig negativ beeinflusst. Die internationalen Empfehlungen für die bei einem hypertensiven Notfall zu verwendenden Pharmaka beinhalten Labetalol, Nicardipin, Nitrate, Furosemid, Urapidil, Clonidin und Natriumnitroprussid [1, 4, 7, 9, 10].

Aufgrund der Verfügbarkeit und Erfahrungen in Österreich empfiehlt die ÖGH als Mittel erster Wahl in den meisten Fällen Urapidil intravenös (12,5 mg als Bolus oder als Kurzinfusion), welches nach 15–20 Minuten gegebenenfalls wiederholt werden kann [17, 18]. Bei pektanginösen Beschwerden sollte Nitroglycerin via Perfusor verabreicht werden (insbesondere bei akutem Koronarsyndrom und Lungenödem). Clonidin kann ebenfalls in intravenöser Form verwendet werden (vorteilhaft auch bei gleichzeitig bestehender Agitiertheit, Unruhe oder Alkoholentzugssyndrom). Bei sehr schweren oder therapieresistenten Fällen ist die Gabe von Nitroprussid-Na-

trium über Perfusor möglich. Bei therapieresistenten hypertensiven Notfällen kann die kontinuierliche i.v.-Gabe von Nifedipin über Perfusor erfolgen. Auch die Gabe des Betablockers Esmolol über Perfusor wird empfohlen [1, 19].

Die Dosierungen sowie die Vor- und Nachteile der verschiedenen Medikamente sind in Tabelle 2 angegeben.

Abzuraten ist von der sublingualen Applikation unretardierter Kalziumantagonisten (wie zum Beispiel Nifedipin) in Form von Tropfen, Spray, Phiolen o. ä. wegen der nachweislich schlechten Steuerbarkeit, der massiven Sympathikusaktivierung und der Gefahr eines zu raschen und vor allem unkontrollierbaren Blutdruckabfalls mit der Folge zerebraler und kardialer Ischämien [1, 16, 20–23].

Hypertensive Krise

Im Gegensatz dazu ist bei der hypertensiven Entgleisung (Krise) keine Notfalltherapie indiziert. Der Beruhigung des Patienten kommt eine wesentliche Rolle zu. Ein intensives Schulungsprogramm, wie z. B. das steirische „herz.leben“-Projekt, kann nachweislich die Blutdruckeinstellung verbessern [24]. Therapeutisch reicht es bei der hypertensiven Entgleisung (Krise) meist, den Patienten auf die Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme hinzuweisen. Gegebenenfalls muss auch die antihypertensive Therapie intensiviert bzw. umgestellt werden. Relevant erscheint als compliancefördernde Maßnahme auch, die Ängste des Patienten vor Nebenwirkungen abzubauen, was durch eine Verstärkung der Arzt-Patienten-Beziehung und des Vertrauensverhältnisses wesentlich unterstützt wird. Wichtig ist ein Vertrauensverhältnis zum Patienten, da der Patient häufig die Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen oder der Furcht vor möglichen Nebenwir-

Tabelle 2: Medikamente beim hypertensiven Notfall

Medikament	Dosis	Wirkeintritt	Wirkdauer	Nebenwirkung	Spezielle Indikation
Urapidil (Ebrantil®)	12,5–25 mg i.v., dann 5–30 mg/h	1–2 Min.	3 h (aktiver Metabolit ca. 10 h)	Übelkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Arrhythmien	Jeder hypertensive Notfall, KEINE Anpassung an die Nierenfunktion notwendig! Gut steuerbar
Glyceroltrinitrat (Perlinganit®)	0,1–0,5 mg s.l., dann 1–5 mg/h i.v.	1–2 Min.	3 Min.	Cephalea, reflektorische Tachykardie, Toleranz, Hirndrucksteigerung	Bei Angina pectoris, Koronarschämie
Clonidin (Catapressan®)	0,075–0,15 mg i.v., dann 0,015– 0,03 mg/h	2–4 Min.	6–10 h	Mundtrockenheit, AV- Blockierung	Bei starker Unruhe, Entzugssymptomen CAVE: nicht bei hypertensiver Enzephalopathie
Na-Nitroprussid	0,2–10,0 µg/kg KG/Min. i.v.	1–2 Min.	1–2 Min.	Übelkeit, Erbrechen, Muskelzittern, Zyanid- Intoxikation	Schwere hypertensive Notfälle CAVE: bei hohem intrakraniellen Druck, Niereninsuffizienz
Esmolol (Brevibloc®)	0,5 mg/kg KG über 2–3 Min., dann 0,05–0,2 mg/kg KG/Min.	1–2 Min.	9 Min.	Hypotonie, Asthma, AV- Block, Herzinsuffizienz CAVE: Nekrosen bei Paravasat!	Aortendissektion perioperativ
Nifedipin (Adalat®)	0,63–1,25 mg/h	1–2 Min.	2–10 Min.	Lichtempfindliche Lösung!	Reservemittel bei schwerer Hypertonie

s.l.: sublingual; KG: Körpergewicht

kungen nicht einnimmt, über die Nebenwirkungen aber nicht unbedingt aktiv von sich aus spricht [1, 9].

■ Medikamentöse Auslöser für hypertensive Notfälle und Krisen

Besonders häufig führt die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika oder von anderen Substanzen, die entweder *per se* zu einer Blutdrucksteigerung führen oder die Wirkung von Antihypertensiva abschwächen, zu einem hypertensiven Notfall oder einer hypertensiven Entgleisung (Krise). Daher ist es außerordentlich wichtig, die Patienten nach Schmerzen bzw. der Einnahme von Schmerzmitteln zu fragen. Wenn eine hypertensive Krise oder ein Notfall durch die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika bedingt ist, sollten in diesem Fall bevorzugt Kalziumantagonisten eingesetzt werden, die in dieser Situation wahrscheinlich am besten wirken [25, 26].

■ Stellenwert der oben genannten Empfehlungen

Die Evidenz für die Empfehlung bei hypertensiven Notfällen beruht in erster Linie auf Erfahrungen und wird auch in den internationalen Guidelines mit schlechtem Evidenzgrad geführt, weil es hierzu keine randomisierten kontrollierten Studien gibt [9]. Ausnahme sind die Empfehlungen für den Schlaganfall (siehe Kapitel Hypertonie bei Schlaganfall in den ÖGH-Leitlinien 2013). Zudem gibt es Daten, dass die schnelle und unkontrollierte Senkung des Blutdruckes (z. B. mit schnell wirkenden DHP-Kalziumantagonisten) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung gefährlich sein und das Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkt erhöhen kann. Auch diese Erkenntnisse stammen in erster Linie aus Metaanalysen unterschiedlicher Studien, prospektive Untersuchungen mit dieser Fragestellung fehlen auch hier.

■ Relevanz für die Praxis

Der hypertensive Notfall ist nach wie vor eine ernstzunehmende Notfallsituation, die stationär behandelt werden muss. Die sofortige Gabe von Urapidil o. ä. ist indiziert. Die Blutdrucksenkung sollte maximal 25 % des Ausgangswertes innerhalb der ersten 60 Minuten betragen.

■ Interessenkonflikt

RRW: Honorare für Vorträge und/oder Consultant-Tätigkeiten von Actelion, Amgen, Chiesi, Fresenius, Menarini, Speedel und Takeda.

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

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

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

RZ: Honorare für Vorträge von Sanofi, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Daiichi Sankyo, MSD, Merck, Boehringer-Ingelheim, Menarini und Biotronic.

Literatur:

1. Watschinger B, Arbeiter K, Auer J, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). J Hypertonie 2013; 17: 99–108.
2. Vlcek M, Bur A, Woisetschlager C, et al. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. J Hypertens 2008; 26: 657–62.
3. Perera GA. Hypertension; a manifestation of hypertensive vascular disease. NY State J Med 1948; 48: 1724–8.
4. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. Lancet 1994; 344: 1335–8.
5. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. Curr Opin Crit Care 2011; 17: 569–80.
6. Rosei EA, Salvetti M, Farsang C. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: treatment of hypertensive urgencies and emergencies. J Hypertens 2006; 24: 2482–5.
7. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 356: 411–7.
8. Montgomery HE, Kiernan LA, Whitworth CE, et al. Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme activity prevents malignant hypertension in TGR(mREN2)27. J Hypertens 1998; 16: 635–43.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. Blood Press 2014; 23: 3–16.
10. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. The National High Blood Pressure Education Program. Arch Intern Med 1992; 152: 938–45.
11. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. Am J Hypertens 1989; 2: 486–92.
12. Shantsila A, Lane DA, Beevers DG, et al. Lack of impact of pulse pressure on outcomes in patients with malignant phase hypertension: the West Birmingham Malignant Hypertension study. J Hypertens 2012; 30: 974–9.
13. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, et al. Wave reflections, assessed with a novel method for pulse wave separation, are associated with end-organ damage and clinical outcomes. Hypertension 2012; 60: 534–41.
14. Weber T, Wassertheurer S. Moving on – on average in the right direction?: noninvasive methods to estimate central blood pressure. Hypertension 2014; 63: 665–7.
15. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. J Hypertens 2002; 20: 2407–14.
16. Wenzel RR, Allegranza G, Binggeli C, et al. Differential activation of cardiac and peripheral sympathetic nervous system by nifedipine: role of pharmacokinetics. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1607–14.
17. Hirschl MM. Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. Drugs 1995; 50: 991–1000.
18. Hirschl MM, Binder M, Bur A, et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. Intensive Care Med 1997; 23: 885–8.
19. 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). Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
20. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326–31.
21. Furberg CD, Psaty BM. Corrections to the nifedipine meta-analysis. Circulation 1996; 93: 1475–6.
22. Luscher TF, Wenzel RR, Noll G. [Controversy over calcium antagonists: is there a rationally differentiating therapy?]. Dtsch Med Wochenschr 1996; 121: 532–8.
23. Wenzel RR, Bruck H, Noll G, et al. Anti-hypertensive drugs and the sympathetic nervous system. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35 (Suppl 4): S43–S52.
24. Perl S, Riegelink V, Mrak P, et al. Effects of a multifaceted educational program on blood pressure and cardiovascular risk in hypertensive patients: the Austrian heart leben project. J Hypertens 2011; 29: 2024–30.
25. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. Am J Med 1991; 90: 42S–47S.
26. Houston MC, Weir M, Gray J, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. Arch Intern Med 1995; 155: 1049–54.

Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel

Medizinstudium an den Universitäten Padova, Berlin und Heidelberg, 1991 Promotion am deutschen Herzzentrum der Freien Universität Berlin. Ausbildung in Innerer Medizin, Nephrologie und Kardiologie in Basel, Bern, Rochester und Essen. 2000 Habilitation (Universitätsklinik Essen). Seit 2002 Facharzt für Innere Medizin, Nephrologie und Kardiologie. Seit 2003 Vorstand der Abteilung für Innere Medizin am A.O. Krankenhaus Zell am See. Seit 2007 Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH), seit 2008 „Clinical Hypertension“-Spezialist der „European Society of Hypertension“ (ESH). Er unterrichtet an der Paracelsus Universitätsklinik Salzburg, der Universitätsklinik Duisburg-Essen und bei diversen Ärztefortbildungen (Bund Deutscher Internisten u. ä.).



Der Hochdruckpatient im Spannungsfeld der neuen Guidelines der ESC 2013, JNC8 und ÖGH

J. Auer

Im Jahr 2013 wurden nach einer längeren Pause zunächst neue europäische und österreichische Richtlinien zu Bluthochdrucktherapie publiziert und dann zwei amerikanische Hypertonie-Guidelines veröffentlicht. Den „neuen“ Richtlinien gemeinsam ist der Versuch, mehr Evidenz in die Empfehlungen einfließen zu lassen. Die empfohlenen Zielblutdruckwerte wurden insgesamt gelockert, aber auch die Auswahl der „First line“-Therapeutika hat sich in einzelnen Richtlinien geändert. Es wird versucht, Unterschiede, aber vor allem auch Gemeinsamkeiten zwischen den Guidelines darzustellen und Empfehlungen für die tägliche Praxis abzuleiten und vorzuschlagen.

■ Blutdruck-Grenzwerte und Indikation zur Therapie und Zielwerte

Als Definition der arteriellen Hypertonie gelten weiterhin in den ESC/ESH- (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension), ÖGH- (Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie) und ASH/ISH- (American Society of Hypertension/International Society of Hypertension) Guidelines systolische Werte von 140 mmHg und/oder diastolische Werte von 90 mmHg. Je nach Komorbiditäten werden spezielle Blutdruckzielwerte empfohlen.

Eine neue Position nehmen die aktuellen JNC8-Guidelines (Eighth Joint National Committee Guidelines) ein, in denen die arterielle Hypertonie nicht mehr generell definiert wird, sondern nur noch Grenzwerte zur Einleitung einer Therapie in den jeweiligen Patientengruppen vorgegeben werden. Dies ist unterschiedlich zu den vorausgehenden JNC7-Guidelines (Seventh Joint National Committee Guidelines; 2003). Im Rahmen der Erstellung der neuen JNC8-Guidelines wurde die Priorität auf wenige wichtige klinische Fragestellungen (Wann soll eine Therapie begonnen werden? Welches Therapieziel? Wie wird dieses erreicht?) gelegt (basierend auf einer systematischen Durchsicht limitiert auf randomisierte kontrollierte Studien) und versucht, prinzipiell einheitliche Blutdruckzielwerte zu definieren. Nur bei „ausreichenden“ wissenschaftlichen Beweisen wurden für einzelne Subgruppen eigene Werte festgelegt.

Es ergeben sich für bestimmte definierte Patientengruppen unterschiedlich hohe Zielwerte und dadurch auch unterschiedliche Werte, bei denen eine Therapie einzuleiten ist.

„Ältere“ Patienten

Sowohl die JNC8- als auch die ESC-Guidelines sehen die Grenze für die Definition „älter“ bei 60 Jahren, die anderen

Richtlinien setzen diese Grenze erst bei 80 Jahren fest. Bei Patienten, welche das genannte Alter überschritten haben, ist ein Zielblutdruckwert < 150/90 mmHg anzustreben. Die europäischen Guidelines sehen eine Therapieindikation erst bei Werten ab 160 mmHg systolisch, wobei diese ESC/ESH-Guidelines für die Subkategorie „fitter“ Ältere von 60 bis 80 Jahren auch Blutdruckwerte < 140 mmHg empfehlen. Diese Richtlinien sprechen auch die Empfehlung aus, Patienten, die bereits auf niedrigere Werte eingestellt sind und diese gut tolerieren, nicht umzustellen.

Zur Therapie älterer Patienten mit meist isolierter systolischer Hypertonie werden von den ASH/ISH- und den ESC/ESH-Guidelines primär Diuretika vom Thiazidtyp und/oder Kalziumkanalblocker empfohlen.

„Jüngere“ Patienten

Bei den „jüngeren“ Patienten zwischen 18 Jahren und den oben angeführten Altersgrenzen ergibt sich eine Therapieindikation (Lebensstilmodifikation +/- medikamentöse Therapie) bereits ab Werten von 140/90 mmHg. Die Blutdruckwerte sollten auf unter 140/90 mmHg abgesenkt werden. Zur initialen pharmakologischen Therapie wird in den ASH/ISH-Guidelines den ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme) bzw. AT1-Blockern (= Angiotensinrezeptorblocker) der Vorzug gegeben. Die übrigen Guidelines bevorzugen keine Gruppe der „First line“-Therapeutika.

Patienten mit Komorbiditäten: Diabetes, chronische Niereninsuffizienz

Bei Vorliegen von Komorbiditäten ergeben sich Abweichungen, sowohl was die Zielblutdruckwerte als auch die zu bevorzugenden Therapeutika betrifft. Für Patienten mit Diabetes mellitus und chronisch Nierenkranke werden meist Blutdruckwerte von unter < 140/90 mmHg empfohlen. Die ESC/ESH-Guidelines empfehlen < 140/85 mmHg und bei Patienten mit Proteinurie können nach den Empfehlungen der ESC und der ÖGH Zielwerte von unter 130 mmHg systolisch bzw. < 130/80 mmHg in Erwägung gezogen werden. Alle Guidelines empfehlen bei diesen Patienten für die initiale medikamentöse Therapie einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker und die ÖGH-Leitlinien empfehlen bei Bedarf als weiteren Kombinationspartner einen Kalziumkanalblocker.

Patienten mit anderen Komorbiditäten: Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall

Patientengruppen mit anderen Komorbiditäten werden nur von den ESC/ESH- und ÖGH-Leitlinien speziell abgedeckt.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird ein systolischer Blutdruck von < 140 mmHg empfohlen. Dabei gehören Betablocker, v.a. bei Z.n. Myokardinfarkt in Kombination mit ACE-Hemmer/AT1-Blocker, oder bei Angina pectoris in Kombination mit Kalziumkanalblockern vom Dihydropyridin-Typ zu den Therapeutika der ersten Wahl. Auf eine Absenkung des diastolischen Blutdruckes auf < 70 mmHg sollte aufgrund der daraus resultierenden verminderten Koronarperfusion verzichtet werden.

Für Patienten mit Herzinsuffizienz sollte die Therapie initial eine Kombination aus Betablocker, ACE-Hemmer oder AT1-Blocker, Diuretikum und zumeist Mineralokortikoid-Rezeptorblocker beinhalten. Sollte es damit nicht gelingen, den systolischen Blutdruck-Zielwert von < 140 mmHg zu erreichen, wäre die Zugabe eines Kalziumkanalblockers vom Dihydropyridin-Typ zu erwägen.

Eine antihypertensive Therapie ist bei Patienten mit einem recenten Schlaganfall innerhalb der ersten Woche nicht generell empfohlen (ESC/ESH), obwohl bei sehr hohen Blutdruckwerten im Einzelfall über die Einleitung einer Therapie individuell entschieden werden soll. Ab Blutdruckwerten von über 220/110 mmHg kann eine moderate Senkung diskutiert werden. In der chronischen Phase nach einem Schlaganfall sollten systolische Blutdruckwerte < 140 mmHg angestrebt werden. Hierfür werden für die Initialtherapie in den ÖGH-Leitlinien und ASH/ISH-Guidelines ACE-Hemmer/AT1-Blocker und auch Kalziumkanalblocker empfohlen.

Auf die Blutdruckeinstellung im Rahmen einer geplanten systemischen Thrombolysetherapie bei ischämischem Insult gehen lediglich die ÖGH-Leitlinien speziell ein und empfehlen eine Blutdrucksenkung auf Werte unter 185/110 mmHg.

■ Therapie des Bluthochdrucks

Nicht-pharmakologische Therapie

Grundlage der Therapie der arteriellen Hypertonie ist eine Modifizierung des Lebensstils. Dies wird von allen Leitlinien als ein integraler Bestandteil im Management der art. Hypertonie gesehen und kann unter bestimmten Umständen eine medikamentöse Therapie verzögern oder reduzieren. Zu den nicht pharmakologischen Maßnahmen zählen Gewichtsreduktion bei Übergewicht, Kochsalzrestriktion (5–6 g/d), regelmäßige körperliche Aktivität und eine Ernährungsmodifizierung mit hohem Obst- und Gemüsekonsum, sowie Konsum von fettarmen Milchprodukten. Darüber hinaus wird auch eine Reduktion eines erhöhten regelmäßigen Alkoholkonsums (Männer < 20 –30 g Alkohol/Tag, Frauen < 10 –20 g Alkohol/Tag) genannt. Eine Raucherentwöhnung wird zur Reduktion des gesamten vaskulären Risikos für alle Hypertoniker empfohlen.

Pharmakologische Therapie

Sollte die Anwendung von nicht-pharmakologischen Maßnahmen (siehe oben) nicht ausreichend sein, um das entsprechende Therapieziel zu erreichen, steht eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung. Bei Hypertonikern mit bestimmten Bedingungen (Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, subklinische Organschäden oder bei schwereren Formen der arteriellen Hypertonie) soll unmittel-

bar mit einer medikamentösen Therapie in Kombination mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen begonnen werden.

Die JNC7-Guidelines aus dem Jahr 2003 haben Diuretika vom Thiazidtyp als „First-line“-Therapeutika für die meisten Patienten empfohlen. Im Gegensatz dazu werden in den neuen JNC8-Guidelines ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker, Kalziumkanalblocker und Diuretika vom Thiazidtyp als gleichwertige „First-line“-Therapeutika angesehen. Ähnliche generelle Empfehlungen geben auch anderen Guidelines. Lediglich die ESC-Guidelines zählen auch Betablocker zu den „First-line“-Therapeutika und nehmen damit eine gewisse Sonderstellung ein. Allerdings wird in den Richtlinien zwischen unterschiedlichen Substanzen innerhalb der Gruppe der Betablocker differenziert und darauf hingewiesen, dass definierte Begleitcharakteristika eines individuellen Patienten in der Therapieauswahl berücksichtigt werden sollten.

Die angeführten Therapeutika können zunächst bis zur „3-fach-Kombination“ weitgehend frei kombiniert werden (z. B. ARB oder ACE-Hemmer + Kalzium-Kanalblocker + Diuretikum). ACE-Hemmer und AT1-Blocker dürfen jedoch generell nicht miteinander kombiniert werden. Für Patienten mit einer „prädiabetischen“ Stoffwechsellage sollten ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker und Kalziumkanalblocker bevorzugt werden, da Betablocker und Diuretika die Insulinsensitivität verschlechtern können.

Bei Therapieresistenz definiert durch fehlendes Erreichen des Therapieziels trotz Lebensstilmodifikation und einer Kombination aus mindestens drei verschiedenen Antihypertonika in optimaler Dosis und nach entsprechender Therapiedauer sollten eine Pseudoresistenz (z. B. mangelnde Compliance oder fehlerhafte Blutdruckmessung), ein Praxishochdruck und die sekundären Hypertonieformen ausgeschlossen und die (Begleit-) Medikation überprüft werden. Anschließend werden zur Therapieerweiterung Mineralokortikoidrezeptorblocker und Alphablocker bzw. auch Betablocker, zentrale Blutdrucksenker (α -Methyldopa, Clonidin) und direkte Vasodilatoren (Hydralazin, Minoxidil) empfohlen. Eine Vorstellung beim Hypertonie-Spezialisten sollte in diesen Fällen ebenfalls erwogen werden.

■ Zusammenfassung

Die Blutdruckzielwerte wurden in allen Guidelines gelockert. Generell gelten als Grenzwerte für die Hypertonie systolische Werte von 140 mmHg und/oder diastolische Werte von 90 mmHg. Für einzelne definierte Patientengruppen wurden niedrigere Blutdruck-Zielbereiche vorgeschlagen. Gemäß den aktuellen Empfehlungen sind sowohl ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Kalziumkanalblocker und Thiazid-Diuretika als „First-line“-Therapeutika für die meisten Patienten gleichwertig. Betablocker werden zwar von den ESC/ESH-Guidelines ebenfalls zu den „First-line“-Therapeutika gezählt, sollten aber bevorzugt bei Patienten mit entsprechenden Zusatzindikationen (z.B. bei KHK- und Herzinsuffizienzpatienten) oder fehlenden Begleitcharakteristika (metabolisches Syndrom, pathologische Glukosetoleranz) zum Einsatz kommen. Die Auswahl einer geeigneten Substanz innerhalb der Klasse der Betablocker ist erforderlich. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten ist entsprechend den aktuellen Empfehlungen eine

Blutdrucksenkung auf unter 150/90 mmHg ausreichend. Für „fitte“ 60- bis 80-jährige Hypertoniker sind jedoch nach wie vor Blutdruckwerte von < 140/90 mmHg (wie auch für jüngere Patienten) anzustreben.

Literatur:

1. Weber A, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014; 16: 14–26.
2. Mancia G, et al. ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press 2014; 23: 3–16.

3. Watschinger B, Arbeiter K, Auer J, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). J Hypertonie 2013; 17: (3) 99–108.

4. James P, et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel Members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). JAMA 2014; 311: 507–20.

5. Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program. National Heart, Lung, and

Blood Institute (US); 2004 Aug. Report No.: 04-5230, Bethesda (MD).

6. Hubauer M, Auer J. Therapie der arteriellen Hypertonie Der Patient zwischen den Leitlinien. Int Praxis 2014; in press.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Johann Auer
Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin
Krankenhaus St. Josef Braunau
A-5280 Braunau, Ringstraße 60
E-mail: johann.auer@khbr.at

Der schwierige Fall – Herausforderung in Diagnostik und Therapie beim Schlaganfall

H. Pilz

Am 26. März 2010 spätabends wurde ein 50-jähriger Patient mit ausgeprägten Halbseitenzeichen links und deutlich verwaschener Sprache bei Verdacht auf Insult mit der Sanität im LKH Feldkirch eingeliefert. Anamnestisch ließen sich bei dem im Skiurlaub befindlichen Patienten plötzlich am Abend aufgetretene Halbseitenzeichen links (betont brachiozephal) und eine Aphasie erheben, sodaß umgehend der Notarzt verständigt worden war. Der Patient hatte nachmittags nach intensiver körperlicher Anstrengung (Skifahren) über heftige Kopfschmerzen und später auch über Erschöpfungssymptome geklagt.

Im Status waren neben der ausgeprägten neurologischen Symptomatik und einem RR von 147/93 mmHg keine Pathologien feststellbar. Im EKG zeigte sich ein normfrequenter Sinusrhythmus bei unauffälligem Kurvenverlauf, das Herz-Echo war oB. Bei dem bisher gesunden Patienten wurde nach dem Framingham-Risiko-Kalkulator ein nur leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko festgestellt, bei negativer Familienanamnese, bisher normotensiven Blutdruckwerten, Blutfetten im Normbereich und negativer Raucheranamnese, lediglich der Bauchumfang lag etwas über der Normgrenze.

Die unmittelbar nach Eintreffen im Krankenhaus und insgesamt ca. 3 Stunden nach dem Ereignis durchgeführte CT-Angio zeigte einen Verschuß der Art. cerebri media rechts, in Folge wurde eine intravenöse systemische Lyse durchgeführt. Als es ca. 1 Stunde nach der Lyse zu einem Grand-mal-Anfall kam, sollte nun mittels Kontroll-CT eine rezente Blutung ausgeschlossen werden. Dies gelang auch, allerdings stellte sich nun ein kompletter Verschuß der A. carotis int. rechts dar. Interessanterweise waren 4 Wochen vor dem Ereignis bei dem Patienten im Rahmen einer Durchuntersuchung blande Karotiden festgestellt worden.

Bei Revision der bei Aufnahme durchgeführten CT-Angio wurde jetzt der Verdacht auf Vorliegen einer Karotisdissektion ausgesprochen. Dissektionen stellen die zweithäufigste Ursache für Insulte bei jüngeren Patienten – am häufigsten zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr – dar, wobei in 75 % der Fälle die Karotis, in 25 % die Art. vertebralis betroffen ist. Häufigste Auslösefaktoren sind Manipulationen oder Traumata im Bereich der Halswirbelsäule. Im Rahmen einer intensiven Evaluation konnte sich der Patient an einen Sturz beim Skifahren mit Aufprall im Thorax-/Halsbereich wenige Tage vor dem Ereignis erinnern. Nun wurde eine posttraumatische (Spontan-) Dissektion der A. carotis interna mit Embolisation in das Gefäßgebiet der A. cerebri media als Triggerfaktor des Insults postuliert. Die Karotisthrombose hatte sich offenbar erst im weiteren Verlauf entwickelt.

In den folgenden 24 Stunden kam es zur kompletten Remission der Halbseitensymptomatik, nach 36 Stunden hatte sich auch der AZ deutlich gebessert, sodaß der Patient am 4. Tag post Insult entlassen werden konnte, um sich anschließend einer neurologischen und internistischen Durchuntersuchung zu unterziehen. Der Patient war für 1 Jahr unter Marcoumartherapie, anschließend wurde eine Thrombozytenaggregationshemmer- sowie eine hochdosierte AT1-Blockertherapie initiiert, da seit dem Insult die Blutdruckwerte ohne Therapie deutlich über der Normgrenze lagen.

Klinisch-neurologisch ist der Patient völlig beschwerdefrei, er kann seinem Beruf als Internist wieder uneingeschränkt nachgehen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Heidemarie Pilz
A-1090 Wien, Universitätsstraße 6/5
E-mail: heidemarie.pilz@gmx.at

Statistik für Kliniker – Was Mediziner von Statistik wissen sollten

E. Kvas

■ 1. Irgendwann wird jeder Unterschied statistisch signifikant

In der klinischen Forschung vergleicht ein statistischer Test häufig zwei Gruppen miteinander, z. B. Therapiegruppe versus Placebogruppe. Nehmen wir als Parameter die Responder-rate. Wir wollen also wissen, ob der Anteil von Patienten, welche auf die Behandlung ansprechen (Responder), in den beiden Gruppen verschieden groß ist.

1. Frage: Was heißt „verschieden“?

Auch wenn wir zwei Gruppen derselben Therapie miteinander vergleichen, wird der Unterschied im Response nicht genau 0 % sein. Es gibt immer einen Unterschied. Die Frage ist, ob der Unterschied zufällig beobachtet wurde oder ob es ihn höchstwahrscheinlich wirklich gibt. „Höchstwahrscheinlich wirklich“ soll heißen, dass der in den Studiengruppen beobachtete Unterschied auch in den Populationen existiert, aus denen diese Gruppen gezogen wurden. Die Studiengruppen (Therapie und Placebo) sind Stichproben aus der Therapiepopulation und aus der Placebopopulation.

Bei kleinen Stichproben ist der beobachtete Unterschied umso eher auch zwischen den Populationen zu erwarten (also nicht zufällig), je größer dieser beobachtete Unterschied ist. Je kleiner der beobachtete Unterschied ist, desto wahrscheinlicher wurde dieser Unterschied bei kleinen Stichproben zufällig beobachtet.

Wenn wir immer größere Stichproben ziehen, so wird die Stichprobe der Population immer ähnlicher und ebenso wird der beobachtete Unterschied immer weniger zufällig, sondern in der Population wirklich vorhanden sein.

Der statistische Test berechnet für uns die Wahrscheinlichkeit, mit der mindestens der beobachtete Unterschied zwischen unseren Stichproben auftritt, wenn dieser Unterschied zwischen den Populationen gar nicht vorhanden ist. Das ist die Wahrscheinlichkeit von zumindest dem Studienergebnis, wenn die **Nullhypothese** (Therapie = Placebo) wahr ist. Diese Wahr-

scheinlichkeit bezeichnen wir als **p-Wert**. Wir entscheiden nun aufgrund des p-Werts, ob der beobachtete Unterschied eher zufällig oder doch systematischer Natur ist.

2. Frage: Was heißt „zufällig“?

Wir wollen nicht auf zufällige Unterschiede hereinfallen und falsche Entscheidungen treffen. Daher suchen wir uns eine Grenze für die Wahrscheinlichkeit einer falschen Entscheidung. Wir benutzen dafür den **Fehler 1. Art (alpha-Fehler)**. Dieser Fehler beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines Mindestunterschieds zweier Stichproben, wenn sich die Populationen nicht unterscheiden. Das ist genau der p-Wert des statistischen Tests. Nun ziehen wir eine Obergrenze ein. Meist sind das 5 %, das sogenannte **Signifikanzniveau alpha**. Die Entscheidungsregel lautet nun: Erzeugt der statistische Test beim Stichprobenvergleich einen **p-Wert $\leq$ alpha**, so sagen wir: Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Therapie vs. Placebo) und wir schließen daraus, dass dieser Unterschied auch in den Populationen vorhanden ist.

3. Frage: Was ist die Wahrheit?

Das bedeutet jedoch noch nicht, dass der Unterschied tatsächlich vorhanden ist. Wir haben nur gezeigt, dass solche Studienergebnisse im Gruppenvergleich für idente Populationen mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit ($p < 5\%$) auftreten. Ausgeschlossen ist es nicht. Auch wenn wir uns bei einem p-Wert $< 0,0001\%$ für einen Unterschied zwischen den Populationen entscheiden, kann diese Entscheidung noch immer falsch sein. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wird niemals Null, sondern nur sehr klein.

Beispiel: Tabelle 1 zeigt den Anteil an Respondern in Gruppe 1 (80 %) und Gruppe 2 (70 %).

Der Chi²-Test ergibt einen p-Wert = 0,1412. Unterschiede von mindestens 10 Prozentpunkten (80–70 %) im Response können also mit einer Wahrscheinlichkeit von 14,12 % auftreten, wenn Gruppe 1 und Gruppe 2 aus der selben Population stammen (d.h. wahrer Gruppenunterschied = 0). Wir entscheiden also: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p > \alpha = 5\%$).

In Tabelle 2 wurde die Stichprobe verzehnfacht. Der Unterschied zwischen den Gruppen (der Effekt) ist nach wie vor 10 Prozentpunkte. Der Chi²-Test liefert jetzt einen p-Wert = 0,0000003. Wir beobachten also einen statistisch „hoch signifikanten“ Unterschied ($p < \alpha = 5\%$).

4. Frage: Was ist geschehen?

In Tabelle 2 haben wir in den großen Stichproben wesentlich mehr Information aus den Populationen (die Stichproben sind den Populationen ähnlicher) als in Tabelle 1. Entsprechend stammt der beobachtete Unterschied in Tabelle 2 sehr viel we-

Tabelle 1: Anteil Responder in Gruppe 1 und Gruppe 2

Gruppe	Responder	Non-Responder	Summe
1	80	20	100
2	70	30	100

Tabelle 2: Anteil Responder in Gruppe 1 und Gruppe 2

Gruppe	Responder	Non-Responder	Summe
1	800	200	1000
2	700	300	1000

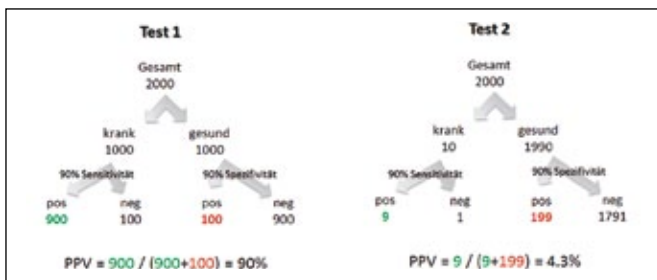


Abbildung 1: PPV als natürliche Häufigkeiten

niger wahrscheinlich aus identen Populationen als in Tabelle 1. Kleine Stichproben wie in Tabelle 1 können mit größerer Wahrscheinlichkeit zufällige Unterschiede zeigen, wenn die Stichproben aus identen Populationen stammen.

5. Frage: Was folgt daraus?

Je größer die Stichproben, desto eher wird das Testergebnis statistisch signifikant sein. Ganz egal, wie klein der beobachtete Unterschied ist, irgendwann wird er statistisch signifikant. Denn für die Statistik spielt klinische Relevanz keine Rolle.

Conclusio: Statistische Signifikanz $\neq$ Klinische Relevanz

■ 2. Die Aussagekraft einer statistisch signifikanten klinischen Studie geht (momentan) gegen Null

Wir wissen nun, was es bedeutet, wenn ein Studienergebnis einen signifikanten Unterschied zwischen zwei Gruppen gezeigt hat: Wenn die Stichproben aus derselben Population stammen, ist es höchst unwahrscheinlich (p-Wert), dass in der Studie große Unterschiede beobachtet werden (Aussage 1).

Aber bedeutet das auch: Wenn die Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt hat, so stammen die Stichproben höchst wahrscheinlich aus unterschiedlichen Populationen (Aussage 2).

Das hört sich sehr ähnlich an. Wo ist der Unterschied zwischen den beiden Aussagen? Das eine Mal setzen wir voraus, dass die sogenannte **Nullhypothese** (z. B. „Therapie ist gleich gut wie Placebo“) wahr ist. Und unter dieser Bedingung schätzen wir den p-Wert, also die Wahrscheinlichkeit für einen Unterschied, wenn dieser gar nicht existiert (Aussage 1).

Bei Aussage 2 setzen wir voraus, dass die Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt hat. Unter dieser Bedingung (signifikantes Ergebnis) schätzen wir die Wahrscheinlichkeit, dass die Studienhypothese (z. B. „Therapie ist besser als Placebo“) wahr ist. Diese Wahrscheinlichkeit bezeichnet man als **positiven Vorhersagewert** der Studie oder „positive predictive value“ (PPV).

Der PPV stammt aus der Epidemiologie und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient krank ist, wenn sein Befund des diagnostischen Tests positiv ist (z.B. Mamma-Screening, HIV-Test, Pap-Abstrich etc.). Solche Tests sind mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit richtig positiv, wenn der Patient krank ist (Sensitivität), und richtig negativ, wenn der

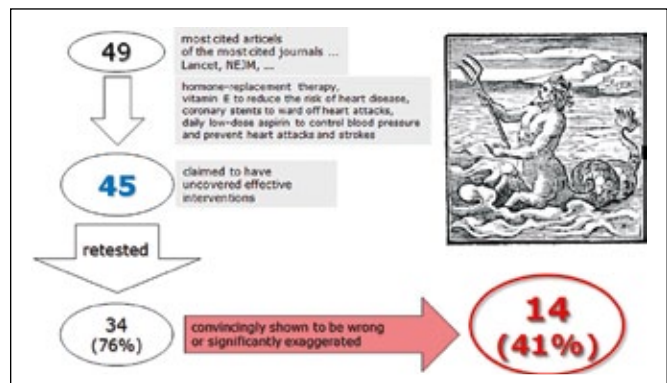


Abbildung 2: Ioannidis' Untersuchung der besten der besten medizinischen Publikationen

Patient gesund ist (Spezifität). Andersherum ist der Patient mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit krank, wenn der Test positiv ist (PPV) bzw. gesund, wenn der Test negativ ist (negative predictive value, NPV).

Abbildung 1 zeigt den PPV mithilfe von natürlichen Häufigkeiten, welche nach Gerd Gigerenzer [1] leichter zu verstehen sind als Häufigkeitstabellen und die zugehörigen bedingten Wahrscheinlichkeiten. Wir sehen zwei diagnostische Tests. Beide Tests untersuchen 2.000 Patienten und können mit 90 % Wahrscheinlichkeit einen kranken Patienten richtig positiv befunden (Sensitivität) und ebenso mit 90 % Wahrscheinlichkeit einen gesunden Patienten richtig negativ bewerten (Spezifität). Dennoch liegt der PPV für Test 1 mit 90 % sehr hoch und für Test 2 mit 4,3 % sehr niedrig.

Der entscheidende Faktor ist die **Prävalenz**, also die Wahrscheinlichkeit, mit der die Erkrankung in der Bevölkerung überhaupt auftritt. Ist die Erkrankung in der Bevölkerung häufig (Test 1, Prävalenz = 50 %), so ist auch die Wahrscheinlichkeit hoch, dass ein positiver Befund richtig ist. Kommt die Erkrankung in der Bevölkerung sehr selten vor (Test 2, Prävalenz = 0,5 %), so ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein positiver Befund richtig ist, sehr gering (PPV = 4,3 %).

Mit diesem Ansatz kann man sich der Frage nähern, wie wahrscheinlich eine Studienhypothese wahr ist, wenn die Studie ein signifikantes Ergebnis gezeigt hat (PPV). Auf humorvolle Weise setzen sich Hans-Peter Beck-Bornholdt und Hans-Hermann Dubben in ihrem Buch „Der Schein der Weisen“ mit dem Thema auseinander [2].

In seinem aufsehenerregenden Aufsatz aus dem Jahr 2005 hat John Ioannidis zu erklären versucht, warum die meisten publizierten Studienergebnisse falsch sind [3]. Aus davor durchgeführten Studien ist er zu dem Schluss gekommen, dass in der wissenschaftlichen Fachliteratur die Prävalenz publizierter, wahrer Studienhypothesen sehr niedrig ist. Das heißt: Die Anzahl an Studien, welche einen Effekt untersuchen, der wirklich existiert, ist sehr gering. Eine dieser Untersuchungen [4] (Abb. 2) beschäftigte sich mit den 49 meistzitierten Publikationen (> 1000 citations) der meistzitierten Journale (NEJM, JAMA, Lancet) der medizinischen Fachliteratur der Jahre 1990 bis 2003, von welchen 45 Publikationen einen signifikanten Effekt beschrieben. Unter diesen publizierten Studien finden sich Namen wie HOPE, WOSCOPS,

Tabelle 3: PPV einer signifikanten Studie in Abhängigkeit von alpha, Power und *a priori*-Chance einer wahren Studienhypothese

alpha (%)	Power (%)	Odds (wahr:falsch)	PPV (%)
5,0	80,0	2:1	97
5,0	80,0	1:2	89
5,0	80,0	1:10	62
5,0	80,0	1:100	14
5,0	80,0	1:10.000	0,16

CAPRIE, UKPDS34, LIPID etc. Von diesen 45 Studien wurden 34 (76 %) mit größeren Stichproben oder höherer Qualität (Randomisierung) wiederholt. Die restlichen 11 (24 %) Studienergebnisse wurden nie einer Überprüfung zugeführt. Von den 34 Studien konnten 20 (59 %) Studienergebnisse in den nachfolgenden Kontrollstudien bestätigt werden. 14 (41 %) Studienergebnisse wurden in den Wiederholungsstudien als falsch ($n = 7$) oder mit signifikant überschätztem Effekt ($n = 7$) bewertet. Dies ist einer der Gründe, warum Ioannidis der medizinischen Forschung das *Proteus*-Phänomen zuordnet: *Proteus* als Gott der griechischen Mythologie steht für die Wandlungsfähigkeit (Metamorphose).

Die oben genannten Ergebnisse beziehen sich nur auf die besten Publikationen der besten Journale. Einer groben Schätzung zufolge wächst die Literaturdatenbank der Medline (PubMed) jährlich um mehr als 1 Million ($n = 1.000.000$) Neupublikationen. Unterschiedliche Forschungsqualität in verschiedenen Fachgebieten ergibt unterschiedliche Prävalenzen von *a priori* wahren untersuchten Studienhypothesen. Diese Prävalenzen kann man als *a priori*-Chance (Odds) abschätzen: die Chance, dass eine wahre Hypothese durch eine Studie untersucht wird.

Ob ein Fachgebiet qualitativ gut beforscht wird, hängt von verschiedenen Parametern ab, welche das Studienergebnis verzerren können (Größe der Studien, Größe der Effekte, Sponsoring, Hype, ...). In exzellent beforschten Gebieten wurde diese Chance (wahr : falsch) von Ioannidis mit 2:1 bis 1:2 eingeschätzt. Die Realität der Literaturdatenbanken führt uns aber eher zu Odds von 1:10 oder 1:100.

Tabelle 3 zeigt deutlich, dass die Aussagekraft (PPV) einer signifikanten Studie nur in exzellenten Forschungsgebieten brauchbare Werte annimmt. Odds von 1:10.000 werden Gen-screensings zugeordnet, welche in einer Studie unter 100.000

Tabelle 4: PPV einer signifikanten Studie in Abhängigkeit von alpha, Power und *a priori*-Chance einer wahren Studienhypothese bei drastisch gesenktem Signifikanzniveau

alpha (%)	Power (%)	Odds (wahr:falsch)	PPV (%)
0,1	80,0	2:1	100
0,1	80,0	1:2	100
0,1	80,0	1:10	99
0,1	80,0	1:100	89
0,1	80,0	1:10.000	7,4

Genen die vielleicht 10 relevanten Gene auf mögliche Krankheitshäufungen untersuchen (10:100.000). Dabei wird für jedes Gen getestet, ob der Genpolymorphismus signifikant mit der Krankheitshäufigkeit zusammenhängt. Aus statistischer Sicht wäre es überraschend, wenn es bei solchen Untersuchungen nicht zu vielen signifikanten Ergebnissen kommen würde.

Nachdem es kaum eine Möglichkeit gibt, die Forscher zu zwingen, ihre Forschungstätigkeit auf ein deutlich höheres Qualitätsniveau zu heben, schlägt Ioannidis ein Senken des Signifikanzniveaus vor.

Tabelle 4 zeigt den PPV einer signifikanten Studie, wenn man das Signifikanzniveau deutlich auf $\alpha = 0,1\%$ senkt. Nun gewinnen auch Studienergebnisse an Bedeutung, die aus Forschungsgebieten von mittelmäßiger Qualität stammen. Für die Genforschung bringt aber auch dieser Ansatz nichts. Hier wird man wohl neue Methoden entwickeln müssen, bevor der genetische Fingerprint flächendeckend zum Einsatz kommt.

Literatur:

1. Gigerenzer G. Risiko: Wie man die richtigen Entscheidungen trifft. C. Bertelsmann Verlag, 2013.
2. Beck-Bornholdt HP, Dubben HH. Der Schein der Weisen. Rowohlt TB, 2003.

3. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. PLoS Med 2005; 2: e124, 696–701.

4. Ioannidis JPA. Contradicted and Initially Stronger Effects in Highly Cited Clinical Research. JAMA 2005; 294: 218–28.

Korrespondenzadresse:

DI Erich Kvas

Hermesoft

A-8046 Stattegg, Forstweg 96b

E-Mail: Office@Hermesoft.at

www.hermesoft.at

Prävention/Regression von Endorganschäden – Aktueller und zukünftiger Stellenwert in der klinischen Praxis

T. Weber

In den aktuellen Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie [1] wird empfohlen, nach subklinischen (= asymptomatischen) Organschäden (OS) durch den Bluthochdruck zu fahnden. Die Rationale ist dadurch gegeben, daß sich die Prognose beim Vorliegen dieser OS unabhängig vom Blutdruck verschlechtert und daher ein intensives und umfassendes Risikomanagement (Blutdruckeinstellung inklusive Adherence-Einschätzung und ggf. -Verbesserung, Nikotinkarenz, Lipidmanagement, Diabeteskontrolle, Gewichtsoptimierung, evtl. Thrombozytenaggregationshemmung etc.) erforderlich erscheint.

Die OS (Tabelle 1) unterscheiden sich von manifesten kardiovaskulären Erkrankungen dadurch, daß sie üblicherweise subklinisch sind und es einer apparativen Diagnostik zu ihrer Feststellung bedarf. Sie stellen aber bedeutende Zwischenstufen zwischen den Risikofaktoren (Bluthochdruck, Hypercholesterinämie etc.) einerseits und manifesten Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall etc.) dar.

Relevante Fragen im Zusammenhang mit subklinischen OS sind:

1. Verbessert ihre Bestimmung tatsächlich die Risikostratifizierung?
2. Hat eine Änderung der OS unter Behandlung prognostische Bedeutung?
3. Können die Organschäden im klinischen Alltag bestimmt werden?
4. Haben wir spezielle therapeutische Strategien beim Vorliegen von Endorganschäden?

Ad 1) Die Rolle der subklinischen Organschäden bei der Risikostratifizierung

Wir wissen aus der Framingham-Studie, aber auch aus rezenten Multicenter-Studien, daß die linksventrikuläre Hypertrophie (mittels EKG, ECHO oder MRI bestimmt) bzw. die linksventrikuläre Masse und das Remodelling unabhängige (d.h. unabhängig von der aktuellen Blutdruckeinstellung) prognostische Bedeutung besitzen [2]. Dasselbe wurde in einer rezenten Metaanalyse für die Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV; Gefäßsteifigkeit = Arteriosklerose) bestätigt [3]. Ein verminderter Bein-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index – ABI) ist nicht nur diagnostisch für das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung, sondern auch ein Marker eines OS. Auch der Nachweis von Atherosklerose an den Karotiden, entweder als Plaques oder als Intima-Media-Dicke (IMT), oder eine renale Schädigung im Sinne einer Funktionseinschränkung (verminderte glomeruläre Filtrationsrate) oder einer Albuminurie, sind prognostisch ungünstig. Man konnte in Populationsstudien, in denen mehrere Organschäden gemessen wurden, nachweisen, daß das kardiovaskuläre Risiko mit der Zahl der OS ansteigt [4]. Wenn nur

Tabelle 1: Subklinische Organschäden bei arterieller Hypertonie

Herz

- Linksherzhypertrophie
EKG: Sokolow > 38 mm, Cornell > 2440 mm x sec., „Strain“
- Echo: LVMI > 125 g/m² (M), > 110 g/m² (F)
- Diastolische Dysfunktion (E / E' > 13), Remodelling

Arterien

- Brachialis-Pulsdruck > 60 mmHg
- Intima-Media-Dicke > 0,9 mm
- Karotis-Plaques
- Cf- oder Ao-Pulswellengeschwindigkeit > 10 m / sec.
- Ankle-Brachial-Index < 0,9

Niere

- GFR < 60 ml / kg / 1,73 m², Krea-Clearance < 60 ml / min
- Mikroalbuminurie: 30–300 mg / 24-Std.-Harn; Albumin / Kreatinin-Ratio (Spontanharn): 30–300 mg / g

ein OS herangezogen wurde, hatten in dieser Studie cfPWV und Karotisplaques die beste Vorhersagekraft

Ad 2) Prognostische Bedeutung der Änderung unter Therapie

Eine Abnahme der Linksherzhypertrophie unter Behandlung verbessert die Prognose [5]. Dasselbe wurde für die Albuminurie in der ONTARGET/TRANSCEND-Studie gezeigt [6], konnte aber für die PWV bislang nur bei Dialysepatienten nachgewiesen werden. Demgegenüber haben Änderungen der IMT unter Behandlung wahrscheinlich keine prognostische Aussage.

Ad 3) Können die OS im klinischen Alltag bestimmt werden?

Ein EKG ist überall leicht verfügbar, eine Echokardiographie in den meisten Fällen ebenso. Mittels Sonographie können Karotisplaques recht einfach nachgewiesen werden. Die Messung der IMT ist – wenn hohe Genauigkeit gefordert wird – nur mit neueren Geräten in der sog. Echo-Tracking-Methode möglich. Die Messung der cfPWV erfordert die tonometrische Erhebung von Druckkurven an Karotis und Femoralis und somit etwas Übung und einen zeitlichen Aufwand von 15 Minuten. Eine Verbesserung könnten neueste Methoden zur Abschätzung der aortalen PWV mithilfe einer „einfachen“ Blutdruckmanschette am Oberarm bringen [7]. Eine Albuminurie kann überall leicht festgestellt werden.

Ad 4) Therapeutische Strategien beim Vorliegen von OS

Eine große randomisierte Studie untersuchte verschiedene therapeutische Strategien bei Hypertonikern mit Linksherzhypertrophie (LIFE Studie; Losartan versus Atenolol) [8]. Das

Ergebnis hat ja bekanntermassen zu einer Neubewertung der Rolle der Betablocker bei Hypertonie geführt (wenngleich Atenolol vermutlich nicht mit den neueren Betablockern zu vergleichen ist). Eine Studie bei Niedrig-Risiko-Patienten mit Albuminurie (PREVEND IT-Studie; Fosinopril vs Placebo) hat nur einen Trend hinsichtlich einer Überlegenheit des ACE-Hemmers gezeigt [9]. Eine Studie, die eine Normalisierung der cfPWV zusätzlich zu einer adäquaten Blutdruckeinstellung anstrebt, um dadurch kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren (SPARTE-Studie), ist gerade im Laufen [10].

Literatur:

1. Watschinger B AK, Auer J, Drexel H, Eber B, Fasching P, Grüner P, Hohenstein K, Koppeltstätter C, Lang W, Mayer G, Perl S, Pichler M, Pilz H, Rieder A, Rosenkranz A, Scherthaner G, Slany J, Srefenelli T, Steiner S, Weber T, Wenzel RR, Zweiker R. Klassifikation, Diagnostik, und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). J Hypertonie 2013; 17: 99–108.

2. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, et al. Effects of telmisartan, ramipril, and their

combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the On-going Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. Circulation 2009; 120: 1380–9.

3. Ben-Shlomo Y SM, Bousted C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb

DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 636–46.

4. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? J Hypertension 2009; 27: 1165–71.

5. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. Am J Hypertension 2010; 23: 876–81.

6. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, et al. Changes in albuminuria predict mortality

and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1353–64.

7. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. Hypertension 2011; 58: 825–32.

8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.

9. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation 2004; 110: 2809–16.

10. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. Hypertension 2012; 60: 518–22.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Thomas Weber

Kardiologische Abteilung

Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42

E-mail: thomas.weber3@liwest.at

Wer braucht keine Messung der „arterial stiffness“ in der Praxis ?

T. Weber

Die arterielle Gefäßsteifigkeit („arterial stiffness“) ist heute als Parameter eines hypertensiven Endorganschadens im arteriellen Gefäßsystem gut etabliert. Wenn man den Bluthochdruck als Erkrankung versteht, die in erster Linie die Arterien betrifft (hier wird der Blutdruck ja schliesslich gemessen), könnte man eine erhöhte Gefäßsteifigkeit sogar als den primären Organschaden bei Hypertonie bezeichnen. Wir wissen aber auch, daß die Beziehung eher bidirektional ist, Studien u.a. aus Framingham haben ja gezeigt, daß eine Erhöhung der Gefäßsteifigkeit der Entwicklung eines Bluthochdrucks meist vorangeht [1]. Auf der anderen Seite ist ein erhöhter Blutdruck eine stärkere Belastung für die elastischen Anteile der Aorta und der großen Arterien, die dadurch schneller degenerieren und durch Kollagen ersetzt werden.

Die arterielle Gefäßsteifigkeit kann seit etwa 20 Jahren relativ leicht durch Bestimmung der Karotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit nicht-invasiv quantifiziert werden [2]. Dabei werden meist mittels Tonometrie Druckkurven an Karotis und Femoralis aufgezeichnet und die Pulswellenlaufzeit zwischen beiden Punkten bestimmt. Durch Abschätzung der Distanz zwischen beiden Punkten an der Körperoberfläche kann man dann die Pulswellengeschwindigkeit (carotid-femoral Pulse Wave Velocity – cfPWV) berechnen; diese liegt meist zwischen 5 und 15 m/sec. Die Aorta, die den größten Anteil an der altersabhängigen Zunahme der Gefäßsteifigkeit hat, liegt mit Ausnahme der Ascendens zwischen beiden Meßpunkten. Dies dürfte auch die gute prognostische Bedeutung der cfPWV erklären (die PWV an den Extremitäten zeigt eine viel

geringere altersabhängige Änderung und hat eine viel geringere prognostische Wertigkeit). In den letzten Empfehlungen der Europäischen Hochdruckgesellschaft wurde auf Basis von Vergleichsstudien mit MRI [3] die Messung der Distanz als der direkte Abstand Karotis-Femoralis multipliziert mit 0,8 festgelegt. Mit dieser Methode konnte auf Basis zahlreicher epidemiologischer Studien ein Schwellenwert der cfPWV von 10 m/sec definiert werden.

Die Messung der cfPWV mit dem Tonometer erfordert etwas Übung und einen Zeitaufwand von etwa 15 Minuten. Dies scheint derzeit einer weiteren Verbreitung der Methode in der Praxis hinderlich zu sein. Ein neuer Ansatz ermöglicht nun die Abschätzung der aortalen PWV (die Methode wurde im Vergleich zur direkten, invasiven Messung der aortalen PWV im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung entwickelt) aus Pulskurven, die mit Oberarm-Blutdruckmanschetten aufgezeichnet werden können, dem Alter und dem systolischen Blutdruck. Bisherige Validierungen verliefen sehr zufriedenstellend [4], eine erste Studie zur prognostischen Wertigkeit wurde bereits veröffentlicht [5].

■ Bei welchen Patienten bzw. Hypertonikern soll man nun die cfPWV (aoPWV) messen?

In den Empfehlungen der Europäischen [6] sowie der Österreichischen Hochdruckgesellschaft [7] wird die Messung subklinischer Organschäden im Rahmen der Risikostratifizierung

rung generell empfohlen. Das bedeutet, die Messung dient primär der Erkennung von Hochrisikopatienten. Tatsächlich haben zahlreiche Studien und die rezente, auf individuellen Daten von mehr als 17.000 Einzelpatienten bzw. Einzelprobanden beruhende Metaanalyse [8] gezeigt, daß eine relevante Anzahl von Patienten mit intermediär eingeschätztem kardiovaskulären Risiko durch Messung der cfPWV als Hochrisikopatienten reklassifiziert werden konnte. Bei diesen Personen, bei denen mittels der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ein intermediäres kardiovaskuläres Risiko anzunehmen wäre, ist die Messung der Parameter des hypertensiven Endorganschadens somit am wichtigsten bzw. am sinnvollsten. In der Metaanalyse war die prognostische Bedeutung der cfPWV Messung unabhängig von Geschlecht, Raucherstatus, Diabetesstatus, Hypertoniestatus und Nierenfunktion. Es bestand allerdings ein Zusammenhang mit dem Alter: Wiewohl weiterhin statistisch signifikant, nimmt die additive prognostische Bedeutung der cfPWV mit höherem Alter ab (und ist bis zum 60. Lebensjahr am besten). Untersucht wurde die Wertigkeit der cfPWV in der Allgemeinbevölkerung, bei älteren inklusive geriatrischen Personen, bei Hypertonikern, bei Diabetikern, sowie bei Patienten mit Nierenerkrankungen inklusive Dialysepatienten.

■ Bei welchen Patienten muss man die PWV somit nicht unbedingt messen?

Aus den Guidelines kann man ableiten, daß Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen ohnehin ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben. Hier ist eine Bestimmung der cfPWV zur weiteren Risikoeinschätzung nicht erforderlich (wenngleich die PWV bei Dialysepatienten unabhängige prognostische Aussagen erlaubt). Aus anderen Gründen kann eine Messung jedoch Sinn machen. So ist z.B. der enge Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz mit erhaltener EF und Gefäßsteifigkeit bekannt [9] und rezent wurden Pulsdruck und PWV sogar für die Diagnostik des Syndroms HFPEF (heart failure with preserved ejection fraction) vorgeschlagen [10]. Weiters ist eine Messung bei Vorhofflimmern

nicht zielführend, da hier vermutlich keine validen Werte zu gewinnen sind. Bei schwerer peripherer arterieller Verschluss-erkrankung im Beckenbereich ist die Messung vermutlich ebenfalls nicht möglich, allerdings liegt dann ja ohnehin ein manifester Endorganschaden vor.

Literatur:

1. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308: 875–81.
2. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
3. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertension* 2012; 30: 445–8.
4. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood pressure monitoring* 2013; 18: 173–6.
5. Baumann M, Wassertheurer S, Suttman Y, Burkhardt K, Heemann U. Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2–4. *J Hypertension* 2014; 32: 899–903.
6. 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 Hypertension* 2013; 31: 1281–357.
7. Watschinger B AK, Auer J, Drexel H, Eber B, Fasching P, Grüner P, Hohenstein K, Koppeltstätter C, Lang W, Mayer G, Perl S, Pichler M, Pilz H, Rieder A, Rosenkranz A, Scherthaner G, Slany J, Stefanelli T, Steiner S, Weber T, Wenzel RR, Zweiker R. Klassifikation, Diagnostik, und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *J Hypertonie* 2013; 17 (3): 99–108.
8. Ben-Shlomo Y SM, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 636–46.
9. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1570–7.
10. Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1874–83.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Thomas Weber
Kardiologische Abteilung
Klinikum Wels-Grieskirchen
A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42
E-mail: thomas.weber3@liwest.at

Jahrestagung Nephrologie & Hypertensiologie 18. bis 20. September 2014, Baden (NÖ)

Abstracts von Vorträgen und Postern (Reihung nach Erstautor alphabetisch)

■ Hypertensiologie

Validation according to ESH International Protocol of Somnotouch NIBP, a device for noninvasive continuous blood pressure monitoring

G. Bilo¹, C. Zorzi^{1,2}, E. Ochoa Munera¹, C. Torlasco^{1,3}, V. Giuli^{1,3}, G. Parati^{1,3}

¹Dept of Cardiovascular, Neural and Metabolic Sciences, Ospedale San Luca, Istituto Auxologico Italiano Milan, ²University of Milan, ³Dept of Health Sciences, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

Objective Conventional 24h ambulatory blood pressure (BP) monitoring has several important limitations including discontinuous nature of BP measurements and poor acceptance by many patients due to discomfort associated with repeated cuff inflations. This discomfort may affect nocturnal sleep quality, potentially leading to spurious elevation of nocturnal BP. Somnotouch NIBP is a novel cuffless continuous BP monitor, based on pulse transit time (PTT) measurement. Aim of this study was to assess its validity in accordance with ESH International Protocol (IP), 2010 revision.

Methods Somnotouch NIBP (Somnomedics, Germany) estimates BP based on the PTT measurement derived from simultaneous recording of ECG and finger photoplethysmogram. Based on the arterial wall stress-strain characteristics a function was derived linking changes in transmural pressure with PTT (BP increase translates into arterial wall stiffening and PTT is consequently reduced). Validation of the device was performed according to ESH IP (comparison with auscultatory method, mercury manometer) adapted to the peculiar characteristics of the device. In particular, as the device requires initial calibration with cuff measurement, a 15 minute interval between calibration and validation measurements was introduced to verify calibration maintenance.

Results The study included 33 patients (age range 25–78, M/F 22/11, arm circumference 20–32 cm) from low, medium and high BP strata as required by IP. All validation requirements of the IP were fulfilled (**Table 1**). The device was well accepted and no major technical problems were encountered although movement artefacts remain a relevant issue as for oscillometric monitors.

Conclusion Somnotouch NIBP fulfills ESH IP validity requirements and represents a potentially useful option for cuffless 24 h BP monitoring with lesser interference with nocturnal sleep compared with traditional cuff-based BP monitoring methods.

Decrease of Intraocular Pressure Resulting from Percutaneous Renal Denervation Therapy in a Patient with Resistant Arterial Hypertension – A First Case Report

H. Brussee, E. Niederl, B. Pieske, R. Gasser

Dept. of Cardiology, University of Graz, Austria

Introduction There are dissenting voices concerning the interrelation between elevated intraocular pressure and high arterial blood pressure. Interventional management of resistant hypertension has received growing attention recently. Percutaneous renal sympathetic denervation (PRDN) as a therapeutic option for such patients has shown mean reductions in blood pressure of about 30/15 mmHg within a period of 6 months. Data published so far reiterate this technique as a feasible, effective, well-tolerated, interventional, groundbreaking method for the management of resistant hypertension.

Case Here, we report a case of a 58-year-old man with IDDM, coronary heart disease and resistant hypertension. The latter has been present for 5 years. Under concomitant therapy with ARBs, lercanidipine, hydrochlorothiazide and bisoprolol, the patient still showed maximal RR-values of 217/150 mmHg (mean 142/82) in 24-h RR-monitoring. Thus, renal denervation (Simplicity, Medtronic) was performed in July 2011 (5 noches left, 4 noches right). In October of the same year, maximum 24h-bloodpressure was 155/117 (mean: 126/84) mmHg. Control measurements 6 months maximal RR was 161/103 (mean 124/84) mmHg. Subsequent self-measurements thereafter never revealed values above 175 mmHg. Oral anti-hypertensive treatment, nevertheless, could not be discontinued after PDRN, the patient was persistently treated with ARBs, amlodipine and hydrochlorothiazide.

More importantly, however, intraocular pressure, which amounted to 21 mmHg before PDRN, was found to be reduced to 17 mmHg after the interventional treatment of the renal artery.

Conclusion The present case report indicates for the first time that PDRN reduces resistant arterial hypertension, but may also simultaneously effect intraocular pressure. This observation certainly warrants further attention.

Table 1. Bilo et al. Summary of validation outcome. Columns A, B, C report number of differences between reference and tested devices (out of a total of 99 differences) in systolic (S) and diastolic (D) BP, for each of the 3 BP difference ranges. Columns D and E report number of subjects with 2 out of 3 (D) or 0 out of 3 (E) BP differences ≤ 5 mmHg. (For detailed validation requirements see: [O'Brien E. et al. Blood Pressure Monitoring 2010; 15: 23–38]).

Requirement:	A ≤ 5 mmHg	B ≤ 10 mmHg	C ≤ 15 mmHg	D 2/3 ≤ 5 mmHg **	E 0/3 ≤ 5 mmHg ***	Result
Required	73 ^a or 65 ^b	87 ^a or 81 ^b	96 ^a or 93 ^b	≥ 24	≤ 3	
SBP – achieved	76	91	96	28	2	PASS
DBP – achieved	90	99	99	31	1	PASS

^atwo out of three criteria (columns A, B, C) must be fulfilled for threshold; ^bthree out of three criteria must be fulfilled for threshold

Salzreduktion: Übersicht aktueller Empfehlungen und kontroverser Studien – eine Erhebung der Einstellungen zum Thema Salzreduktion bei Erwachsenen an einer Waldviertler Stichprobe

M. Eichinger, H. Ramler, J. Möseneder, G. Karner
Fachhochschule St. Pölten, Studiengang Diätologie, Österreich

Hintergrund Salzreduktion ist eine wichtige Maßnahme zur Prävention/Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen. Auf Basis kontroverser Studien werden die Empfehlungen widersprüchlich diskutiert. Aus dem österreichischen Ernährungsbericht 2012 geht hervor, dass die durchschnittliche Kochsalzzufuhr über den Empfehlungen der DACH-Referenzwerte liegt [1]. Um wirksame Strategien einer Salzreduktion entwickeln zu können, wird ein besseres Verständnis hinsichtlich des Salzkonsums in der Bevölkerung benötigt [2]. Ziel der vorliegenden Bachelorarbeit ist die Erhebung von Einstellungen von Erwachsenen zum Thema Salzreduktion.

Methoden Um die Einstellungen von Erwachsenen (n = 61, 32 Frauen und 29 Männer, Alter $42,5 \pm 15,58$ Jahre alt) hinsichtlich einer Salzreduktion erheben zu können, wurde eine nicht repräsentative Fragebogen-Erhebung in den Bezirken Gmünd und Zwettl (April/Mai 2014) durchgeführt, wobei die Handlungserwartungen in Anlehnung an das sozial-kognitive Prozessmodell des Gesundheitsverhaltens erhoben wurden.

Ergebnisse Die ProbandInnen (n = 61) schätzen die gesundheitliche Bedeutung einer Salzreduktion als sehr wichtig (34 %) und eher wichtig (54 %) ein. Neben der positiven Handlungsergebniserwartung, dass man durch eine Salzreduktion die Gesundheit unterstützt (84 %), spielt auch die negative Erwartung eines Geschmacksverlustes (46 %) eine Rolle bei der Salzreduktionsdurchführung. Die Stadieneinteilung in Anlehnung an das sozial-kognitive Prozessmodell des Gesundheitsverhaltens zeigt auf, dass 33 % der ProbandInnen angeben, bereits eine Salzreduktion durchgeführt zu haben, dies fällt ihnen auch leicht. Mit 30 % bilden jene, die noch keine Salzreduktion durchgeführt haben, aber darüber nachdenken, die zweitgrößte Gruppe. Die Mehrheit (55 %) jener ProbandInnen, die eine Salzreduktion noch nicht versucht haben, würde diese mittels Informationen über andere Geschmacksgeber zum Würzen der Speisen leichter fallen. 46,4 % jener ProbandInnen, die eine Salzreduktion bereits versucht haben, gaben keine Schwierigkeit in der praktischen Umsetzung an. Trotzdem spielen das starke Verlangen nach Salz, mangelnde Informationen über Salzalternativen, die langfristige Umstellung auf salzarme Kost wie auch die fehlende Akzeptanz durch Familienangehörige eine wesentliche Rolle in der Durchführung einer Salzreduktion.

Schlussfolgerung Die negative Handlungsergebniserwartung eines Geschmacksverlustes stellt einen wesentlichen Faktor im Veränderungsprozess hin zu einer geringeren Salzzufuhr dar. DiätologInnen sollten sich in diesem Veränderungsprozess als Kommunikatoren zwischen wissenschaftlich fundiertem Wissen und der praktischen Umsetzung positionieren, um so die KlientInnen in diesem Veränderungsprozess hin zu einer geringeren Salzzufuhr optimal betreuen zu können.

Literatur:

1. Elmadfa I et al. Österreichischer Ernährungsbericht 2012 (1. Aufl.). Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Wien (Hrsg.). Eigenverlag des Bundesministeriums für Gesundheit, Wien, 2012.
2. Newson RS, Elmadfa I, Biro G, Cheng Y, et al. Barriers for progress in salt reduction in the general population. An international study. *Appetite* 2013; 71: 22–31.

L-arginine-glycine Amidotransferase is not Significantly down-Regulated by specific Antihypertensive Drugs both in Normoxia and Hypoxia

S. Gasser, K. Ablasser, D. von Lewinski, E. Kraigher-Krainer, R. Gasser
Departments of Cardiology and Cardiovascular Surgery; Center for Medical Research (ZMF), University of Graz, Austria

Many genes and pathways have been screened in myocardial tissue of patients with congestive heart failure (CHF) and ischemia in order

to provide insight into mechanisms of recovery brought about pharmacologically. In a recent paper, Cullen and co-workers [Circulation 2006] have shown that myocardial arginine-glycine amidotransferase (AGAT) gene expression showed a significant decrease during improvement of heart failure under beta-blockade. This was an unexpected finding, as AGAT is the rate-limiting enzyme that catalyzes formation of guanidinoacetate (GAA), the immediate precursor of creatine. It has been suggested that the return of AGAT expression from its elevated level to normal levels in recovery may be a consequence of beta-blocker therapy that the patients in this study have undergone. The authors could verify that there is indeed creatine synthesis in myocardial tissue, whereas until then it has been thought that creatin be mainly produced only in liver and kidney. Its myocardial expression seems to be increased in CHF and ischemia as an attempt to preserve contractile integrity, as a result of the number of functional myocytes being decreased in CHF or ischemia. In Microarray studies, AGAT is more than 3x down-regulated in nebivolol under hypoxia as well as under normoxia, with Atenolol less than two times.

In the microarray preliminary analyses, we found that the gene expression of AGATM is down-regulated by both nebivolol and atenolol. This regulation seemingly constitutes a class effect of beta-blockers. Using real-time PCR, we could confirm the above data. While there is just a trend of down-regulation under atenolol in ischemia, there is a strong, statistically significant down-regulation of AGATM gene expression in the nebivolol group during experimental ischemia: There is a significant difference between the expression of AGATM during myocardial ischemia in the presence of atenolol (1.546 ± 0.05) and nebivolol (1.10 ± 0.04 ; +SEM; $P < 0.05$).

Research of the last two decades tells us that beta-blockers not only are excellent antihypertensive drugs but also successfully counteract this deleterious spiral in CHF and ischemia. As to myocardial ischemia, O_2 -consumption correlates with the amount of cytoplasmic creatine available. The synthesis of high energy phosphate and thus oxygen consumption will be decreased in myocardial tissue prone to a lesser creatine synthesis. Thus, down-regulation of myocardial AGATM by beta-blockers will certainly be beneficial in myocardial protection of hypertensive patients at risk for ischemic heart disease in CHF.

Congenital Multiple Coronary Fistula in Combination with Severe Aortic Stenosis and Ectasia in a Patient with Severe Arterial Hypertension

S. Gasser, M. Thier, H. Mubarak, H. Brussee, R. Gasser
Dept. of Cardiology, University Graz, Austria

Complex cardiovascular pathology in severe hypertension often constitutes a considerable therapeutic challenge for the treating physician since published experience is scant. Here we report on a case of huge combined multiple coronary fistulae, severe aortic stenosis and aortic ectasia, which has not been reported in the literature so far.

A 68 year old patient has been brought to hospital with dyspnoea (NYHA III–IV), elevated systolic blood pressure of 180/95, de novo persistent chest pain, radiating in his left arm and moderate tachycardia. The patient's history was pertinent with bronchial asthma, arterial hypertension, COPD and cerebral embolism. ECG showed sinus rhythm, RBBB, VESs, T-negativity in avR; cardiac biomarkers were within the normal range. Chest X-ray demonstrated a normally sized heart with elongated and suspected aortic ectasia. Echocardiography: LVEF and -size normal and concentric hypertrophy, minimal apical wall motion abnormality, LADD and RADD 6.0 and 5.8 cm respectively, aortic root diameter 6.4 cm, aortic valve sclerosis and stenosis (0.5 cm^2 , 4.9 m/s , peak gradient 98 mmHg), the other valves and RV normal. Thoracic Contrast CT: Post-stenotic dilation of the ascending aorta (6.6 cm), aortic aneurysm verum. Coronary angiography and hemodynamics: Pressures (RA (7/5), RV (32/4), PA (28/13), PC (13/15), LV (225/17), AO (138/91), RPI 207, RP/RS (0.07); cardiac output tot (5.4), aortic VGmax (100.1), VGmean (78.5), VA 0.5 cm^2 , calcified aortic valve; angiographically RCA hypoplastic, LAD and LCX minimal changes, coronary fistulae RCA ad PA and LAD

ad PA; aorta ascendens and aortic arch dilated (6.8 cm); laevography: LV hypertrophy, hypokinesia in the apical segment (possibly degeneration of LV wall motion secondary to steal phenomenon).

The symptoms of unstable angina as well as the apical hypokinesia have been attributed to increased O_2 demand secondary to cardiac hypertrophy, arterial hypertension and, in addition, resulting from a steal phenomenon brought about by the coronary artery fistulae. Hence, it has been decided that the patient should undergo cardiac surgery: resection and a replacement of the aortic valve and of the whole aorta ascendens was performed using Bentall technique with a valve-carrying conduit (St. Jude Medical 25 mm valve size) using Elephant Trunk Technique, complete aortic arch replacement in deep hypothermic cardiac arrest and bilateral antegrade cerebral perfusion, plus a ligature of both fistulas have been performed. The operation has been complicated by a massive bleeding from the anastomosis of the aortic trunk during the reperfusion phase. The bleeding could not be stopped and, despite maximal inotropic therapy, the patient died several hours later from low cardiac output.

While congenital as well as iatrogenic coronary fistulas are seen frequently, one finds dissenting opinions as far as the therapeutic approach is concerned. More complex cardiac pathology associated with coronary fistula has not been reported so frequently and the decision which approach to follow has remained difficult. No obvious advantage could be expected from preoperative coil embolisation. In summary, the chosen approach has been appropriate. However, the pathology of the case is complex and is generally associated with a considerable risk. Possibly a timely intensive management of arterial hypertension could have prevented the ectasia (6.8 cm) and progression of the disease.

Hypertensive Crisis Resulting from Post-Traumatic Stress Disorder after Triple Mail Robbery. A Most Unusual Case

R. Gasser, A. Wakonig, B. Pieske

Department of Cardiology, Medical University of Graz, Austria

An increasing body of evidence indicates that people who experienced trauma have a higher risk to suffer from cardiovascular diseases such as coronary heart disease and thromboembolic stroke. They are also more likely to show risk factors for atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidemia and obesity [Open Cardiovasc Med J 2011; 5: 164–70]. This case report describes a patient who developed PTSD (post traumatic stress disorder) after triple mail robbery and was admitted to hospital with hypertensive crisis.

The fourty year old female patient worked at the post office of an Austrian town for many years. The first robbery at her office happened in 2000. After this attack everything went back to normal until the second assault happened only three months later in the same office. Here, the patient was threatened with a gun and experienced immense fear. She developed typical symptoms of PTSD such as increased arousal on loud sounds and sudden movements, hyper-vigilance, nightmares and reliving the traumatic experience triggered e.g. by men in hoods or doors opening abruptly. Sweating, trembling, tachycardia, and palpitations indicated increased sympathetic activity. Due to lack of knowledge about her condition she declined psychotherapy as offered by the post company as well as the use of any psychotropic drugs. The third mail robbery was equally brutal and occurred 8 years later. Under massive distress the patient was admitted to hospital. After this third attack, she was incapable of working and moved to the countryside. Rehabilitation and specific trauma therapy started. In 2011 the patient was admitted to our hospital with hypertensive crisis (220/100) and angina. She has never been diagnosed with hypertension before but examination with echocardiography showed a hypertensive cardiomyopathy, indicating a long term consequence. Additionally blood lipids were elevated. An exercise test showed signs for ischemia in the ECG but subsequent cardiac catheterisation was negative for coronary heart disease.

Antihypertensive and antihyperlipidemic medication, lifestyle modification with exercise training as well as psychotherapy and treatment with SSRIs were recommended in order to reduce sympathetic

stress and symptoms of PTSD as well as cardiovascular risk factors. In a control examination three months later, the risk factors appeared adequately controlled. Previous studies reported this to be one of the pathophysiological mechanisms causing cardiovascular disease in patients with PTSD. This is of importance for cardiology practice and research as early diagnosis and adequate treatment may prevent major cardiovascular events in persons suffering from PTSD.

Quantitative angiographische Analyse in renaler Denervation

J. Kellermair, S. Sartori, M. Suppan, S. Charwat-Resl, J. Snieder, J. Ligthart*, B. Eber, T. Weber

Abt. f. Kardiologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, Österreich, und *LIMIC Medical, Ridderkerk, Netherlands

Hintergrund Die renale Denervierung (RDN) mittels Radiofrequenz-Energie verursacht morphologische Veränderungen an den Nierenarterien (NA). Eine quantitative angiographische Analyse dieser sogenannten fokalen Irregularitäten wird nun erstmals in dieser Pilotstudie durchgeführt.

Methodik Es wurden die Nierenarterien von 38 Patienten vor/nach RDN (Symplicity System, Medtronic) mittels quantitativer Angiographie (CAAS 5.1, Pie Medical Imaging, Maastricht, NL) systematisch untersucht. Mittels ECG-Gating wurden identische angiographische Bilder (vor/nach RDN) ausgewählt und die Arterien densitometrisch (densiVolume, densiArea) und mittels Konturanalyse (circVolume, circArea) in 5 mm-Abständen analysiert und verglichen.

Ergebnisse Es wurden 10 Ablationspunkte/Patient gesetzt. 12 Patienten hatten zumindest eine akzessorische NA. Der mittlere NADurchmesser betrug 5,4 (SD 0,9) mm. Präinterventionell betrug die Summe circArea und circVolume in beiden NA 46,8 (SD 15,9) mm^2 bzw. 2335 (SD 917) mm^3 , die Summe densiArea und densiVolume 51,5 (SD 23,6) mm^2 bzw. 2574 (SD 1233) mm^3 . Die NAGröße korrelierte präinterventionell mit der Körpergröße ($r = 0,33$ – $0,37$, $p < 0,005$), nicht aber mit Körpergewicht bzw. Alter. Männliches Geschlecht, Diabetes und Patienten ohne akzessorische NA hatten tendentiell größere NA. Die Anzahl der Ablationspunkte/Patient korrelierte mit der NAGröße ($r = 0,47$ für NALänge, $r = 0,71$ für densiVolume). Postinterventionell verkleinerte sich der mittlere NADurchmesser um 0,31 (SD 0,37) mm ($2\% \pm \text{SD } 4\%$). Die Summe circVolumen nahm um 41 (SD 230) mm^3 ($2,3\% \pm \text{SD } 9,8\%$), die Summe densiVolumen um 199 (SD 721) mm^3 ($6,7 \pm 23,3\%$) ab. Insgesamt reduzierte sich die NAGröße in 2/3 der Patienten. Die Größenreduktion korrelierte weder mit Alter, Geschlecht, Diabetes, Blutdruck und Ausgangsgröße der NA, jedoch mit Anzahl der Ablationspunkte und Vorhandensein von akzessorischer NA.

Conclusio Morphologische Nierenarterienveränderungen vor/nach RDN können quantitativ angiographisch analysiert werden, und sind weitgehend unabhängig von Patientencharakteristika.

Quantitative angiographische Analyse und Blutdruckresultate nach renaler Denervation

J. Kellermair, S. Sartori, M. Suppan, S. Charwat-Resl, J. Snieder, J. Ligthart*, B. Eber, T. Weber

Abt. f. Kardiologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, Österreich, und *LIMIC Medical, Ridderkerk, Netherlands

Hintergrund Die renale Denervierung (RDN) mittels Radiofrequenz-Energie verursacht morphologische Veränderungen an den Nierenarterien (NA). Eine quantitative angiographische Analyse dieser sogenannten fokalen Irregularitäten und deren Relation zu Blutdruckveränderungen wird nun erstmals in dieser Pilotstudie untersucht. Es wurde vermutet, dass das Ausmaß der Gefäßwandveränderungen die morphologische Schädigung der sympathischen Fasern der Adventitia widerspiegelt und somit mit der postinterventionellen Blutdrucksenkung assoziiert sein könnte.

Methodik Es wurden die Nierenarterien von 38 Patienten vor/nach RDN (Symplicity System, Medtronic) mittels quantitativer Angiographie (CAAS 5.1, Pie Medical Imaging, Maastricht, NL) systema-

tisch untersucht. Mittels ECG-Gating wurden identische angiographische Bilder (vor/nach RDN) ausgewählt und die Arterien densitometrisch (densiVolume, densiArea) und mittels Konturanalyse (circVolume, circArea) in 5 mm-Abständen analysiert und verglichen. Office-Blutdruck (OBP) und 24h-ambulanter Blutdruck (24hBP) wurden präinterventionell und nach 6 Monaten Follow-up aufgezeichnet.

Ergebnisse Baseline-OBP betrug 176/95 mmHg, Baseline-24BP 150/87 mmHg. Nach 6 Monaten kam es zu einer mittleren Blutdruckreduktion um 19/5 mmHg (OBP) bzw. 8/4 mmHg (24hBP). Insgesamt 2/3 der Patienten sind als RDN-Responder zu definieren (Reduktion OBP ≥ 10 mmHg, 24hBP ≥ 5 mmHg). Die Blutdruckreduktion korrelierte mit dem Baseline-BP ($r = 0,41-0,71$), nicht allerdings mit Alter, BMI, glomerulärer Filtrationsrate (GFR) oder Anzahl der Ablationspunkte/Patient. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Größe der NA bzw. der Ratio Größe NA/Ablationspunkten und BP-Veränderungen festgestellt werden. Eine moderate Korrelation bestand zwischen dem 24hBP und delta Area ($r = -0,38$ für SBP, $r = -0,36$ für DBP). RDN-Responder (OBP) hatten tendenziell kleinere NA mit niedrigerer Ratio NA-Volumen/Ablationspunkt. Basierend auf den 24hBP-Resultaten zeigten Responder eine deutliche Reduktion der NA-Area (14 %) und NA-Volumen (12 %), während sich bei Non-Respondern sowohl die NA-Area (6 %, $p = 0,01$ t-Test) als auch das NA-Volumen (3,5 %, $p = 0,005$, t-Test) vergrößerte. Die Abnahme der NA-Area und NA-Volumen war signifikant mit dem 24hBP-Responder-Status nach 6 Monaten assoziiert ($p < 0,05$, exact Mann-Whitney U Test).

Conclusio Morphologische Nierenarterienveränderungen nach renaler Denervation unterscheiden sich zwischen Respondern und Non-Respondern und korrelieren mit der postinterventionellen Blutdruckabnahme.

Metabolic Effects of Renal Sympathetic Denervation

D. Lang^{1,2}, T. Lambert², M. Grund², C. Steinwender², J. Auer^{1,2,3}

¹Medical University of Graz, ²General Hospital of the City Linz, ³St. Josef Hospital Braunau

Objective Renal sympathetic denervation (RSD) with radiofrequency ablation substantially reduces blood pressure in patients with resistant hypertension. We investigated changes in blood pressure, as well as in body mass index (BMI), glucose and lipid metabolism parameters after RSD.

Design and Method We conducted a retrospective analysis among $n = 78$ patients treated with RSD. BMI, low density lipoprotein, high density lipoprotein, cholesterol, non-HDL-cholesterol and triglyceride concentrations were measured at baseline and at 6 months after the intervention. Fasting glucose concentration and HbA1c fraction were assessed before, 6 and 12 months after RSD. Separate analyses were conducted for RSD responders (systolic ABP decrease by ≥ 5 mmHg) and non-responders.

Results We found, that BMI had significantly decreased by $-0,5 \text{ kg/m}^2 \pm 1,3$; $p = 0,004$ during 6 months of follow up, BMI reductions being significantly correlated with the changes in systolic ambulatory blood pressure at six months ($r = 0,273$; $p = 0,041$). Fasting plasma glucose concentration was significantly increased at the one year follow up visit ($+10,7 \text{ mg/dL} \pm 33,7$; $p = 0,036$), which was not paralleled by significant changes in HbA1c fraction ($+0,1 \% \pm 0,35$; $p = 0,098$). Concerning lipid metabolism, we discovered significant increases in serum HDL cholesterol concentrations ($+1,1 \text{ mg/dL} \pm 7,2$; $p = 0,031$) and mean triglyceride levels ($+14,4 \text{ mg/dL} \pm 46,6$; $p = 0,020$) at six months after RSD, while the other lipid metabolism parameters remained without statistically significant change.

Conclusions Renal sympathetic denervation may be associated with a reduction in body weight and with changes in lipid profile. This analysis did not reveal any meaningful effects on glucose metabolism parameters.

Renal Sympathetic Denervation Apart from Blood Pressure: Body Weight, Renal Function, Inflammatory and Endocrinologic Parameters

D. Lang^{1,2}, T. Lambert², M. Grund², C. Steinwender², J. Auer^{1,2,3}

¹Medical University of Graz, ²General Hospital of the City Linz, ³St. Josef Hospital Braunau

Objective Renal sympathetic denervation (RSD) with radiofrequency ablation substantially reduces blood pressure in patients with resistant hypertension. We investigated changes in blood pressure (BP), body mass index (BMI), as well as in renal function-, inflammatory and endocrinologic parameters after RSD.

Design and Methods We conducted a retrospective analysis among $n = 78$ patients treated with RSD. BMI was measured at baseline and 6 months; BP, BMI, serum creatinine, GFR, Cystatin C, C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), leukocyte count and free plasma cortisol levels were assessed before, 6 and 12 months after RSD. Separate analyses were conducted for RSD responders (systolic ABP decrease by ≥ 5 mmHg) and non-responders.

Results Office measured BP was not reduced significantly at one year after RSD, while ABP values had significantly decreased by $-8,2/-3,8 \text{ mmHg} \pm 18,8/11,5$; $p = 0,001/0,005$. We found no significant changes in creatinine and GFR during follow-up. Mean Cystatin C concentration significantly increased by $+0,04 \text{ mg/L} \pm 0,14$; $p = 0,026$ at six and $+0,14 \text{ mg/L} \pm 0,21$; $p < 0,001$ at twelve months. BMI was found to be significantly decreased by $-0,5 \text{ kg/m}^2 \pm 1,3$; $p = 0,004$ at 6 months, BMI changes being significantly correlated with systolic ABP reductions ($p = 0,041$). We detected no significant changes in CRP concentrations during follow-up, but white blood cell count levels had significantly decreased at 6 and 12 months after RSD ($-0,46 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 1,39$; $p = 0,017$ and $-0,78 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 1,88$; $p < 0,001$, respectively). Besides, we observed a significant reduction in interleukin-6 concentrations at 6 and 12 months ($-0,55 \text{ pg/ml} \pm 3,0$; $p = 0,042$ and $-1,68 \text{ pg/ml} \pm 3,8$; $p < 0,001$, respectively), with a significant difference between RSD responders and non-responders at six months ($p = 0,028$). Baseline IL-6 concentrations were found to be significantly correlated with baseline systolic ABP ($r = 0,255$; $p = 0,027$) and with ABP differences at six months ($r = 0,295$; $p = 0,020$). Furthermore, we discovered, that free plasma cortisol had significantly increased by $+2,3 \text{ } \mu\text{g/dL} \pm 7,0$; $p = 0,016$ at six and by $+2,9 \text{ } \mu\text{g/dL} \pm 7,4$; $p = 0,008$ at twelve months.

Conclusions Renal denervation may have beneficial effects next to blood pressure reduction, such as a decrease in body weight and inflammatory parameter levels. The changes in Cystatin C and free plasma cortisol levels may either be explained by the reduction in inflammatory parameter levels, weight loss or by factors directly related to RSD.

Endocrinologic Effects of Renal Sympathetic Denervation

D. Lang^{1,2}, T. Lambert², M. Grund², C. Steinwender², J. Auer^{1,2,3}

¹Medical University of Graz, ²General Hospital of the City Linz, ³St. Josef Hospital Braunau

Objective Renal sympathetic denervation (RSD) with radiofrequency ablation substantially reduces blood pressure in patients with resistant hypertension. We investigated changes in blood pressure, as well as in endocrinologic parameters after RSD.

Design and Method We conducted a retrospective analysis of endocrinologic parameters among a total of $n = 78$ patients treated with RSD. Free serum thyroxine (T4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) concentrations were assessed before and 6 months after RSD, free plasma cortisol levels were assessed at 6 and at 12 months after the intervention. Separate analyses were conducted for RSD responders (systolic ABP decrease by ≥ 5 mmHg) and non-responders.

Results We found, that free plasma cortisol had significantly increased, by $+2,3 \text{ } \mu\text{g/dL} \pm 7,0$; $p = 0,016$ at six and by $+2,9 \text{ } \mu\text{g/dL} \pm 7,4$; $p = 0,008$ at twelve months, respectively. Among the patients, in whom thyroid function parameters were available, free serum thyrox-

ine (T4) concentrations had significantly decreased at 6 months follow up ($-0,8 \mu\text{g/dL} \pm 1,7$; $p = 0,029$), with a significant interaction for responder status ($-1,42 \mu\text{g/dL}$ versus $+0,02 \mu\text{g/dL}$ for responder vs. non-responder, respectively; $p = 0,048$). We also discovered a non-significant increase in serum TSH concentrations at 6 months ($+0,39 \mu\text{U/mL}$; $p = 0,140$), which was tested significant in the RSD responders group ($p = 0,015$). Baseline TSH concentrations were significantly lower among responders compared to non-responders ($1,22 \mu\text{U/mL}$ versus $2,32 \mu\text{U/mL}$, respectively; $p = 0,020$) and were also found to be significantly correlated with systolic ABP changes at six months ($r = -0,399$; $p = 0,038$).

Conclusions Renal sympathetic denervation may exert influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, as well as on thyroid function. Baseline TSH concentrations may be related to the extent of BP reduction achieved by RSD.

Renale Sympathikusdenervation (RSD): Effekte auf 24h-Blutdruck (BD) und Gefäßsteifigkeit nach einem Jahr

S. Perl, E. Niederl, D. Zweiker, R. Gasser, H. Brussee, R. Zweiker
Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Abteilung für Kardiologie

Hintergrund Die interventionelle RSD ist ein neues Therapieverfahren, das mittels perkutaner Ablation sympathischer Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien eine BD-Senkung durch Reduktion der Sympathikusaktivität bewirkt [1]. Das Verfahren wird bei Patienten (Pat) mit therapierefraktärer Hypertonie und Ausschluss einer sekundären Hypertonie angewandt. Die BD-Daten der internationalen Studien beziehen sich größtenteils auf Ordinationsmessungen. In der vorliegenden Untersuchung werden die an der Kardiologie Graz denervierten Pat mit 1-Jahres-Follow-up vorgestellt und anhand der 24h-BD-Werte und der Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit hinsichtlich des Therapieerfolgs analysiert.

Methoden Bei allen Pat wurden zur Baseline und nach 1 Jahr (375 ± 56 Tage nach der Prozedur) eine 24h-Blutdruckmessung (ABDM), sowie eine Messung des zentralen BD und der Gefäßsteifigkeits-Parameter mittels Mobil-O-Graph® (ARCSolver Algorithmus) [2] durchgeführt. Die RSD wurde beidseits mit dem Symplicity®-Katheter durchgeführt, es traten keine Komplikationen auf.

Ergebnisse 32 Pat mit einem mittleren Ordinationsdruck von $169 \pm 12/99 \pm 11$ mmHg erhielten eine renale Sympathikusdenervierung. Dadurch kam es zu einer signifikanten BD-Reduktion in der Auswertung des 24-h-BD von systolisch 153 ± 16 mmHg auf 133 ± 14 mmHg ($p < 0,001$) und diastolisch von 93 ± 17 mmHg auf 82 ± 12 mmHg ($p < 0,001$). Auch die Auswertungen des Tages- und Nacht-BD zeigten eine signifikante Blutdruckreduktion (Baseline Tag: $154 \pm 17/91 \pm 14$; Nacht: $141 \pm 24/80 \pm 15$; FU-IJ Tag: $135 \pm 13/84 \pm 12$; Nacht: $125 \pm 18/75 \pm 14$; p jeweils $< 0,01$). Keinen Effekt zeigte die Methode auf den Mittelwert der Herzfrequenz über 24h (68 ± 9 vs $68 \pm 10/\text{min}$; $p = 0,903$). Der zentrale systolische BD, der ein Maß für die Steifigkeit der großen Gefäße darstellt, wurde signifikant verringert (130 ± 36 vs 121 ± 13 ; $p > 0,001$). Keine signifikante Verbesserung konnte in der Analyse der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ($8,3 \pm 2,5$ m/s vs 9 ± 1 m/s; $p = 0,469$) sowie des Augmentationsindex (AIx75) ($26 \pm 9\%$ vs $29 \pm 12\%$; $p = 0,382$) gezeigt werden.

Schlussfolgerung Die RSD kann bei gut selektionierten Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie den Blutdruck signifikant senken, was hier durch die untersucherunabhängige 24-h-Blutdruckmessung verifiziert werden konnte. Auch der nächtliche BD, der mit einer besonders hohen kardiovaskulären Mortalität einhergeht, konnte signifikant gesenkt werden. Weiters wurde eine signifikante Reduktion des zentralen systolischen BD gezeigt. Jedoch kam es in unserem Patientenkollektiv zu keiner Reduktion der Herzfrequenz und keiner Verbesserung der PWV und des AIx.

Literatur:

1. Weber T, Zweiker R, Watschinger B, Grüner P, Koppelstätter C, Brandt M, Horina J, Brussee H, Hohenstein K, Lambert T, Auer J, Hoppe U, Eber B. Klinischer Einsatz der interventionellen renalen Sympathikusdenervierung: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie 2013. J Hyperton 2013; 17 (3): 110–6.

2. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer C, Kropf J, Eber B. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. Hypertension 2011; 58: 825–32.

Randomized Evaluation of the Effects of a Structured Education Program on Blood Pressure in Essential Hypertensive Patients

S. Perl¹, E. Niederl¹, C. Kos¹, P. Mraček², H. Ederer³, I. Rakovac⁴, P. Beck⁴, E. Kraler¹, I. Stoff¹, S. Winklehner⁵, B. M. Pieske¹, T. R. Pieber⁵, R. Zweiker¹

¹Medical University of Graz, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, ²Voitsberg General Hospital, ³Austrian Medical Association, Graz, ⁴Joanneum Research Graz, ⁵Medical University of Graz, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Austria

Objective Despite improved awareness and excellent therapeutic options hypertension remains one of the most powerful cardio- and cerebrovascular risk factors. A major impact of patients (pts) related aspects like life-style and adherence to medical recommendations is acknowledged broadly. In this respect a structured educational program for hypertensives has got remarkable merits (herz.leben-Study). The previously evaluated structured curriculum was performed in co-operation by doctors and hypertension nurses. Groups of 6–10 pts were instructed on issues of BP self-measurement, healthy salt reduced diet, active life style and pharmacologic antihypertensive therapy. In order to determine the isolated effect of participation in the educational program neglecting the possible impact of more intense care this prospective multicenter randomized controlled study was designed (NCT00453037).

Design and methods 256 pts in 13 centers (9 offices of GPs and 4 outpatient departments) were enrolled into the study. After initial evaluation (T0) and written informed consent pts at each center were randomly assigned to 2 groups (G). G-I ($n = 137$) underwent the educational program at T0, G-II ($n = 119$) was designated for participation after 6 months (T6). All pts were invited to two follow-up visits after 6 (T6) and 12 (T12) months. Primary endpoint was a suspected difference in office and home BP at T6. At this point of time similar conditions of care for all pts could be assumed, but only G-I had undergone the educational program.

Results Pts characteristics and BP at baseline were comparable (office BP G-I vs G-II $158 \pm 18/88 \pm 11$ and $161 \pm 18/88 \pm 14$ mmHg, ns/ns). At T6 systolic office and home BP was significantly lower in G-I compared to G-II (office BP $142 \pm 17/81 \pm 11$ vs $150 \pm 24/84 \pm 12$; $p < 0,01/\text{ns}$; home BP $134 \pm 8/80 \pm 8$ vs $142 \pm 16/82 \pm 9$, $p < 0,01/\text{ns}$). At T12 all pts had undergone the educational program; at this point of time differences in BP observed at T6 disappeared completely. Patient flow was as follows: At T6/T12 120/88 pts of G-I and 97/88 pts of G-II adhered to the scheduled visits.

Conclusion The results of this multicenter RCT provide significant evidence for benefit by participation in a structured educational program. Positive effects on blood pressure seem to be mediated by achieving better adherence to therapy as well as implementation of life style changes due to higher levels of information and patient empowerment. Therefore, educational strategies should be considered strongly as standard of care for hypertensive pts.

The LOW-BP-VIENNA (Lowering Blood Pressure in Primary Care in Vienna) Trial – Rationale and Design

M. Rohla, K. Huber, T. W. Weiss

^{3rd} Medical Department, Cardiology and Emergency Medicine, Wilhelminenhospital, Vienna, Austria

Rationale Hypertension is the single largest contributor to death, accountable for a variety of severe and costly diseases, such as heart attack and stroke, chronic kidney disease and dementia. Approximately 30% of the adult population suffer from hypertension and of those diagnosed and treated, only 30–50% have adequately controlled blood pressure. At present, the importance of hypertension as fundamental risk factors is inadequately addressed among many patients and physicians.

Design The aim of this prospective, randomised, open-label, multicentre clinical trial is to enhance blood pressure control in primary care by introducing a standardised and simplified titration regime with single pill combinations (SPC), comprising an angiotensin receptor blocker, calcium channel blocker and hydrochlorothiazide. The trial will randomise 42 family doctors or resident specialists for internal medicine (enrolling 840 patients with treated or untreated hypertension) to either experimental care or standard care for hypertension, latter according to the 2013 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Practitioners randomised to experimental care will up-titrate antihypertensive therapy in 4-week intervals if the target blood pressure of < 140/90 mmHg is not reached at the respective follow-up.

Study Outcomes The primary efficacy endpoint will be the proportion of patients achieving the target office blood pressure after 6 months of follow-up. The main secondary endpoint will be the improvement of 24h ambulatory blood pressure (ABPM) profile, measured at inclusion and after 6 months of follow-up will be safety assessments include the evaluation of treatment emergent adverse events, particularly hospitalisation, worsening of renal function, peripheral oedema and hypotension. Moreover, the study will collect data on the quality of blood pressure control in primary care in Vienna, unavailable until today, identify patients with treatment resistant hypertension, investigate the cost-effectiveness of antihypertensive treatment with SPCs in Austria and evaluate parameters associated with cardiovascular events, such as pulse wave velocity and arterial stiffness.

Nächtliches Blutdruckverhalten bei Schlaganfallpatienten mit Schlafapnoe – Einfluss von Ätiologie, Komorbidität, Medikation und zerebralem Stromgebiet

M. T. Saletu, S. Kotzian, I. Schiefer, M. Hillberger, J. Spatt
NRZ Rosenhügel Wien

Fragestellung Schlaganfallpatienten mit SA zeigen im klinischen Alltag ein unterschiedliches Blutdruckverhalten auf respiratorische Ereignisse. Ziel der Studie war die Evaluierung der Einflussfaktoren Alter, Komorbidität, Klinik, Medikation, Ätiologie und zerebrales Stromgebiet auf das nächtliche systolische BD-Verhalten bei Schlaganfallpatienten mit Schlafapnoe (SA).

Patienten und Methoden Im Rahmen der stationären neurologischen Rehabilitation wurde bei allen kardiorespiratorischen Polygraphien an Schlaganfallpatienten im Alter von 18 bis 70 Jahren der systolische Blutdruck mittels der Puls-Transit-Zeit- (PTZ-) Methode bestimmt (SOMNOMedics GmbH, Randersacker, Germany). Dabei wurde eine individuelle Ausgleichskorrektur und Synchronisierung der PTZ mit dem systolischen RR-BD durchgeführt. Die Anzahl der systolischen Anstiege > 15 mmHg pro Stunde wurden gescort. Neben der Erhebung der Risikofaktoren erfolgte eine ätiologische Klassifikation nach TOAST und eine anatomische nach Oxfordshire Community Stroke Project- (OCSP-) Kriterien.

Ergebnisse Von 203 Schlaganfallpatienten (39 w, 164 m; 58 ± 12 Jahre; BMI: 29 ± 5) zeigten 38 % eine SA (AHI > 15) mit vorwiegend obstruktiven Apnoen (86 %). Dabei fanden sich durchschnittlich 47 ± 38 BD-Anstiege pro Stunde, mit einem mittleren Anstieg von 19 ± 3 mmHg und ein durchschnittlicher nächtlicher systolischer BD von 138 ± 26 mmHg (bei 46,8 % > 140 mmHg). Bei 7 Patienten (5 m, 2 w) fanden sich keine adäquaten Blutdruckanstiege auf Apnoen (Non-Responder). Unter den Non-Respondern fand sich eine gleichmäßige ätiologische Verteilung auf Mikroangiopathie (3), Makroangiopathie (1), Blutung (1), andere Ursache (1), kardiale Embolie (1), unklare Genese (1). Im OCSP-Stromgebiet fanden sich keine Unterschiede. Alter, Komorbidität, Medikation waren ebenfalls keine signifikanten Einflussfaktoren für die Gruppe der „Non-Responder“.

Schlussfolgerungen 9,1 % der Schlaganfallpatienten mit SA zeigen ein untypisches Blutdruckverhalten nach Apnoen (Non-Responder). Es besteht jedoch kein Zusammenhang mit Alter, Komorbidität, Klinik, Medikation, Ätiologie und zerebralem Stromgebiet.

Validation einer neuen Methode zur Abschätzung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit aus Einzelpunkt-Pulswellen

S. Sartori, J. Kellermair, M. Suppan, J. Snieder, S. Wassertheurer*, B. Hametner*, B. Eber, T. Weber

Kardiologische Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen, *Austrian Institute of Technology, Wien

Hintergrund Die Carotis-femorale-Pulswellengeschwindigkeit ist eine etablierte Methode zur Bestimmung eines asymptomatischen hypertensiven Endorganschadens der großen Arterien. Ihre Messung ist jedoch zeitaufwendig und hat daher noch wenig Bedeutung im klinischen Alltag. Wir haben eine Methode entwickelt, die aortale Pulswellengeschwindigkeit (aoPWVestim) aus Alter, Blutdruck und Charakteristika der Pulscurve abzuschätzen, wobei Pulswellen unterschiedlicher Lokalisation verwendet werden können.

Methode Wir ermittelten die „echte“ aortale Pulswellengeschwindigkeit aoPWVinv (von der Aorta ascendens bis zur Bifurkation) invasiv bei mehr als 900 Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung wegen Verdachts auf koronare Herzerkrankung unterzogen. Am Folgetag wurden nichtinvasiv mittels Applanationstonometrie Druckkurven an der Radialis aufgezeichnet (SphygmoCor Gerät, At-Cor medical). Aus diesen wurde mit dem ARCSolver-Algorithmus die korrespondierende Flusskurve errechnet und aus beiden dann die charakteristische Impedanz. Die aoPWVestim errechnet sich mithilfe einer Regression, die Alter, systolischen Blutdruck und die charakteristische Impedanz beinhaltet.

Ergebnisse Die Hämodynamik war an beiden Messtagen vergleichbar (mittlerer Blutdruck 97 vs 99 mm Hg). Im Gesamtkollektiv betrug die aoPWVinv 8,3 (25.–75. Perz. 7,1–9,8) m/sec, die aoPWVestim 8,5 (7,0–9,9) m/sec. Die Medianwerte der beiden PWVs unterschieden sich bei stratifizierter Analyse in keiner der Altersgruppen um mehr als 0,4 m/sec (Abbildung 1).

Schlussfolgerung Der ARCSolver-Algorithmus ermöglicht eine brauchbare Abschätzung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit aus der Analyse von Einzelpunkt-Pulswellen. Eine praktische Anwendung ist die Abschätzung der Pulswellengeschwindigkeit mit der Oberarm-Blutdruckmanschette.

Invasive und nicht-invasive Pulswellengeschwindigkeit – Zusammenhang mit hypertensivem Organschaden

J. Snieder, S. Sartori, J. Kellermair, M. Suppan, S. Wassertheurer*, B. Hametner*, B. Eber, T. Weber

Kardiologische Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen, *Austrian Institute of Technology, Wien

Hintergrund Die Carotis-femorale-Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) wird im klinischen Alltag häufig als aortale PWV bezeichnet.

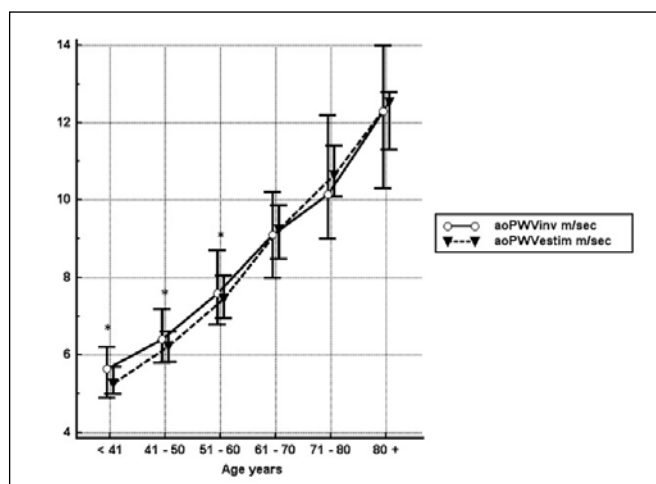


Abbildung 1: Sartori et al.

Tabelle 2: Snieder et al. Area under the curve (AUC) verschiedener Pulswellengeschwindigkeiten zur Identifizierung von hypertensiven Endorganschäden

	aoPWV inv	cfPWV	aoPWV estim
Angioscore > 0	0.65	0.60*	0.63
LV EDP > 16	0.66	0.64	0.64
CreaClearance < 70	0.76	0.66*§	0.83#
Ntpro-BNP > 220	0.75	0.70*§	0.76
LVM/BSA > 115 (m) / > 95 (f)	0.61	0.61	0.60
LA diameter /BSA > 2.4 cm	0.74	0.67*§	0.74
E'med < 8	0.77	0.71*§	0.79
E / E'med > 13	0.67	0.65§	0.70
S'med < 8	0.65	0.61	0.65

LV EDP, left ventricular enddiastolic pressure; LVM, left ventricular mass; BSA, body surface area; LA, left atrium; *statistisch signifikanter Unterschied aoPWVinv versus cfPWV; #statistisch signifikanter Unterschied aoPWVinv versus aoPWVestim; §statistisch signifikanter Unterschied aoPWVestim versus cfPWV

net, obwohl dies streng betrachtet nicht korrekt ist, da die Aorta ascendens nicht erfasst wird, jedoch die iliako-femorale Strombahn zumindest zum Teil. Dies könnte prognostische Bedeutung haben. Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen der „echten“ invasiv gemessenen aortalen PWV (aoPWVinv), der mittels ARCSolver geschätzten aortalen PWV (aoPWVestim) und der cfPWV einerseits, sowie dem Vorliegen hypertensiven Organschäden andererseits.

Methoden Die aoPWVinv wurde im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung gemessen, die cfPWV und die aoPWVestim am nächsten Tag. Zur Bestimmung der cfPWV wurde die Wegstrecke der Pulswelle mittels der Subtraktionsmethode gemessen, die aoPWVestim wurde mittels ARCSolver-Algorithmus aus Pulswellencharakteristika, Alter und systolischem Blutdruck ermittelt. Eingeschlossen wurden 536 Patienten mit erhaltener Systolenfunktion und ohne relevantes Vitium. Die Vorhersagekraft der PWVs für Organschäden wurde mittels der Receiver operating characteristics- (ROC-) Methode ermittelt, die Area under the curve (AUC) wurde mittels z-Statistik verglichen.

Ergebnisse Die aoPWVinv und die aoPWVestim konnten das Vorhandensein einer koronaren Atherosklerose, eine renale Funktionseinschränkung, eine Vergrößerung des linken Vorhofs und eine Einschränkung der Diastolenfunktion der linken Herzkammer signifikant besser vorhersagen als die cfPWV (Tabelle 2). Die aoPWVestim war der aoPWVinv nicht unterlegen.

Schlussfolgerungen Die „echte“ aortale PWV, invasiv ermittelt oder geschätzt, ist der cfPWV hinsichtlich des Zusammenhangs mit Endorganschäden überlegen.

Barostimulation: Therapie für Patienten mit resistenter Hypertonie – Erste Erfahrungen in Österreich

Th. Sturmberger, M. Kalteis, D. Debelic, H. J. Nesser
KH Elisabethinen Linz

Einleitung Die arterielle Hypertonie ist ein wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Obwohl zahlreiche Antihypertensiva zur Verfügung stehen, erreicht eine Vielzahl der Patienten mit Hypertonie die Zielwerte nicht. Bei etwa 10 % der Hypertoniker liegt eine therapieresistente Hypertonie vor. In den letzten Jahren hielt die sogenannte Device-Therapie Einzug in die Therapiemöglichkeiten der arteriellen Hypertonie. Allen voran entwickelte sich die renale Sympathikusdenervation als vielversprechende Methode. Allerdings kamen zuletzt aufgrund widersprüchlicher Daten Zweifel über die Effektivität dieser Methode auf. Die „Baroreflex Activation Therapy“ (BAT) ist eine weitere Methode für die Behandlung von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, wobei eine elektri-

sche Stimulation der Barorezeptoren an der rechten Karotisgabel zu einer Reduktion der Sympathikusaktivität führt. Wir berichten über die ersten Erfahrungen in Österreich mit dieser Methode.

Methoden Von Februar bis April 2014 wurde in unserem Krankenhaus bei vier Patienten mit resistenter Hypertonie eine BAT-Implantation durchgeführt. Der erste Patient war ein 44-jähriger Mann mit erheblichen Endorganschädigungen im Sinne eines ischämischen Infarkts. Trotz Einnahme von 7 verschiedenen Antihypertensiva wurde bei der 24-Stunden-Messung (ABPM) ein Durchschnittswert von 154/98 mmHg gemessen. Die zweite Patientin war eine 76-jährige Frau mit rezidivierenden Blutdruckkrisen und dadurch notwendigen Hospitalisierungen. Auch sie hatte Endorganschädigungen in Form einer Linksherzhypertrophie und eines Fundus hypertonicus II. Bei einer Patientin erfolgte zuvor eine zweimalige renale Sympathikusdenervation innerhalb eines Jahres, wobei hypertone Blutdruckwerte persistierten. Eine weitere Patientin hatte ebenfalls zuvor eine renale Denervierung hinter sich; auch diese Patientin war ein sogenannter Non-Responder. Bei allen Patienten wurde zuvor eine sekundäre Ursache der Hypertonie ausgeschlossen.

Prozedur Die BAT-Implantation (Rheos Baroflex Hypertension Therapy System, CVRx, Inc) erfolgt durch ein Team bestehend aus Chirurg, Anästhesist und Kardiologe. In Allgemeinnarkose wird die rechte Karotisgabel freigelegt und intraoperativ erfolgt eine Stimulation an 9 verschiedenen Stellen der A. carotis, um die optimale Sondeposition zu finden. Es wird jene Stelle gewählt, an der eine elektrische Stimulation eine effektive Blutdruck- und Herzfrequenzreduktion und nach Abschalten der Stimulation eine rasche Erholung bewirkt. An dieser Position wird die kleine, runde Elektrode mittels 6 Nähten an die Adventitia der A. carotis angebracht. Der Puls-generator ist vergleichbar mit einem Herzschrittmacheraggregat und wird in eine subkutane Tasche rechts pectoral eingebracht, die Sonde wird untertunnelt. Die Programmierung erfolgt transkutan via Funk. Um den Einheilungsprozess nicht zu irritieren, bleibt das Aggregat für 2 Wochen deaktiviert.

Resultate und Zusammenfassung Bei unseren Patienten konnte eine intraoperative Blutdruckreduktion von etwa 20/10 mmHg erzielt werden. Mittels BAT kann der arterielle Blutdruck unmittelbar gesenkt werden und ist eine vielversprechende Methode zur Behandlung von Patienten mit resistenter Hypertonie. Eine akribische Patientenselektion ist unbedingt erforderlich, insbesondere sollte eine sekundäre Ursache der Hypertonie zuvor ausgeschlossen sein.

Eignet sich die pulsatile Hämodynamik zur Abschätzung der Blutdrucksenkung nach renaler Sympathikusdenervation?

M. Suppan, J. Kellermaier, J. Snieder, S. Sartori, B. Eber, T. Weber
Abteilung für Innere Medizin II – Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen

Hintergrund Die renale Sympathikusdenervation (RSD) ist ein interventionelles Verfahren zur Behandlung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie. Sie wird in unserem Zentrum seit 2011 durchgeführt. Determinanten der Blutdrucksenkung nach RSD sind mit Ausnahme des Ausgangsblutdrucks bisher nicht bekannt. Als Mechanismus der Blutdrucksenkung nach RSD wird eine Senkung des Sympathikotonus postuliert. Die Parameter der pulsatilen Hämodynamik eignen sich zur Evaluierung von Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie und sind in der klinischen Praxis wesentlicher Teil im antihypertensiven Management geworden.

Methoden Im Rahmen der Abklärungen vor RSD erfolgt unter anderem die Bestimmung der pulsatilen Hämodynamik. Die Pulswellengeschwindigkeit, der zentrale systolische Druck sowie Pulsdruck, der Augmentationsdruck, sowie der Augmentationsindex werden mittels nicht invasiver Applanationsstomatometrie an der A. radialis bestimmt. Vor der Intervention sowie 6 und 12 Monate nach RSD werden sowohl Office-RR-Messungen als auch eine 24h Blutdruckmessung durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen der initial ermittelten pulsatilen Hämodynamik und Blutdruckänderung nach RSD wird mittels einfacher Korrelationsanalysen bestimmt. Zusätzlich wird mittels t-Test bestimmt, ob sich RSD-Responder (Blut-

drucksenkung mindestens 10 mmHg in der Office-Messung oder mindestens 5 mmHg in der 24-Stunden-Messung) und Non-Responder in den Parametern der pulsatischen Hämodynamik unterscheiden. Mittels ROC-Kurven wird die „area under the curve“ (AUC) zur Vorhersage des Responderstatus nach 6 Monaten berechnet.

Ergebnisse Wir berichten von 40 Patienten (23 Männer, mittleres Alter 62 Jahre [Range 36–80 Jahre]; mittlerer Body-Mass-Index 32,3 kg/m²). Der Office-Blutdruck betrug initial 175/95 mmHg, der 24-Stunden-Blutdruck 152/88 mmHg. Die systolische/diastolische Senkung des Office-Blutdrucks betrug nach 6 und 12 Monaten 17/4, und 20/6 mmHg (alle p-Werte < 0,05). Die systolische/diastolische Senkung des 24h-BD betrug nach 6 und 12 Monaten 11/5 und 10/5 mmHg (alle p-Werte < 0,01). Während die Ausgangsblutdrücke signifikant und invers mit den Blutdruckänderungen nach 6 und 12 Monaten korrelieren (R = -0,45 bis -0,68), bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen cSBP, cPP, AIx, AIx75, AP, cfPWV vor der RSD und den Blutdruckänderungen im Follow-up. Die Ausgangsblutdrücke und die Parameter der pulsatischen Hämodynamik vor RSD je nach 24h-ABPM Responderstatus nach 6 Monaten sind in der Tabelle dargestellt.

Schlussfolgerung Die im Rahmen des Screenings vor RSD bestimmten Parameter der pulsatischen Hämodynamik eignen sich nicht zur Abschätzung des Erfolges der renalen Sympathikusdenervierung. Der initiale Blutdruck korreliert mit der Blutdrucksenkung nach renaler Sympathikusdenervierung.

Untersuchungen über den Einfluß von Meditation auf den Blutdruck bei arterieller Hypertonie

L. Veigl, R. Gasser

Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Seit 2013 wird in den Empfehlungen der American Heart Association transzendente Meditation als alternative Methode zur Blutdrucksenkung in Betracht gezogen. Zahlreiche Publikationen in teilweise angesehenen Fachzeitschriften wurden dazu in den letzten 10 Jahren veröffentlicht. Zahlreiche Untersuchungen belegen den physiologischen Effekt von diversen Meditationsformen auf das sympathische Nervensystem, EEG, HRV, sowie auf Kortisol- und Aldosteronspiegel. Als Wirkweise der Meditation werden Stressreduktion und Sympathikuseinfluss postuliert.

Die vorliegende eigene Analyse von über hundert wissenschaftlichen Arbeiten zeigt bei genauerer Hinsicht jedoch ein heterogenes Bild und es bestehen nicht nur unterschiedliche Ergebnisse zwischen verschiedenen Meditationstechniken, sondern es gibt auch Arbeiten, welche eine gegenteilige Wirkung (Stimmungsschwankungen, Angst, Depression bzw. soziale Isolierung mit negativer Auswirkung auf den Blutdruck) feststellen konnten. Regelmäßige Meditation wirkt sich objektiv (gemessen über Stresshormonspiegel im Blut, Hautwiderstand, Herzfrequenzvariabilität) und subjektiv (geringeres Stressempfinden, besserer Umgang mit Stresssituationen) positiv auf Stress aus. Da Stress als schon lange diskutierter Faktor bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie eine Rolle zu spielen scheint, liefert vor allem diese stressreduzierende Wirkung der Meditation einen interessanten Therapieansatz.

Diese Arbeit weist auf die inhomogene Studienlage hin und nach Beurteilung der in den letzten Jahren veröffentlichten Studien kann zumindest die Transzendente Meditation als „Class IIB, level of evidence: B“ eingestuft werden und die Analyse der Daten wird präsentiert. Es wird dargelegt, ob sich aus der bisher vorhandenen Studienlage eine robuste Evidenz für die blutdrucksenkende Wirkung von Meditation ergibt und ob Meditation auch im deutschsprachigen Raum in die Empfehlungen zur Blutdrucktherapie aufgenommen werden sollte.

Association of plasma parathyroid hormone with nighttime blood pressure in hypertensive patients – Insights from the Styrian Hypertension Study

N. Verheyen¹, M. Gaksch², J. Grogorenz², M. R. Grubler¹, K. Kienreich³, J. Schmid⁴, J. Wetzel¹, E. Belyavskyi¹, C. Colantonio¹, E. Kraigher-Krainer¹, A. Schmidt¹, A. van Ballegooijen⁴, A. Fahrleitner-Pammer², B. Pieske¹, A. Tomaschitz^{1,5}, S. Pilz⁶

¹Department of Cardiology, Medical University of Graz, ²Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Medical University of Graz, ³Hospital Barmherzige Brüder Marschallgasse Graz, ⁴Department of Health Sciences and the EMGO Institute, VU University Amsterdam, The Netherlands, ⁵Specialist Clinic of Rehabilitation PV Bad Aussee, ⁶Department of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

Introduction High parathyroid hormone (PTH) concentrations, even within the normal ranges, are a cardiovascular risk factor. Clinical studies linked PTH with arterial dysfunction, vascular stiffening and arterial hypertension. We hypothesized that PTH is related to nighttime blood pressure in a well selected cohort of hypertensive patients.

Methods We performed cross-sectional analyses in hypertensive patients (n = 293, mean age 61 ± 11 years, 53 % females) who participated in the Styrian Hypertension Trial. Arterial hypertension was defined as a positive medical history of arterial hypertension. Patients underwent blood sampling after an overnight fast and ten minutes in the sitting position. All laboratory parameters were determined immediately after blood sampling. PTH was measured with a sandwich ElectroChemiluminescence Immunoassay (ECLIA) on an Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). 24-hours ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed using a Spacelabs 90207 device (Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, USA) and was started on the day of blood sampling. Nighttime blood pressure was recorded 2 times per hour. Mean systolic, mean diastolic and mean arterial pressure were defined as the means of measurements obtained between 1:00 and 6:00, respectively. We performed linear regression analyses for PTH with systolic, diastolic and mean arterial blood pressure, adjusting for common cardiovascular risk factors, parameters of calcium metabolism, glomerular filtration rate (CKD-EPI) and intake of anti-hypertensive drugs.

Results Median PTH (IQR) was 49.25 pg/mL (39.3–60.7). PTH was significantly correlated with mean systolic, mean diastolic and mean arterial nighttime blood pressure (Spearman correlation coefficient 0.149, 0.131 and 0.149, respectively; p < 0.05 for all). In linear regression analyses PTH was related to mean systolic, mean diastolic and mean arterial nighttime blood pressure (beta-coefficient 0.136, p = 0.033; 0.155, p = 0.01; and 0.176, p = 0.005, respectively).

Conclusion PTH is independently associated with systolic, diastolic and mean arterial nighttime blood pressure among hypertensive patients. These data indicate that PTH exerts some of its deleterious effects by increasing nighttime blood pressure. Whether lowering circulating PTH concentrations reduces the burden of high blood pressure remains to be shown in future studies.

Pulsatile Hämodynamik bei Patienten mit Belastungs-dyspnoe: Diagnostische Wertigkeit bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction

T. Weber¹, S. Wassertheurer², M. F. O'Rourke³, A. Haiden⁴, R. Zweiker⁵, M. Rammer¹, B. Hametner², B. Eber¹

¹Abteilung für Innere Medizin II, Klinikum Wels-Grieskirchen, ²Health and Environment Department, Austrian Institute of Technology, Wien, ³University of New South Wales and St. Vincent's Clinic, Sydney, Australien, ⁴Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Mödling, ⁵Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinikum Graz

Hintergrund Akzentuierte arterielle Gefäßsteifigkeit und vermehrte Pulswellenreflexionen werden häufig bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFPEF) beobachtet. Ziel dieser Studie war es, die Wertigkeit der Messung der pulsatischen Hämodyna-

mik zur Diagnose der HFPEF im Vergleich mit und additiv zur Tissue-Doppler-Echokardiographie (TDE) zu untersuchen.

Methoden Bei Patienten mit dem Leitsymptom Belastungsdyspnoe wurde mittels invasiv gemessen linksventrikulärem Enddiastolendruck und Bestimmung der natriuretischen Peptide das Vorliegen einer HFPEF bestätigt oder ausgeschlossen. Als Parameter der Gefäßsteifigkeit erfolgte eine invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit (aortale PWV). Der aortale Pulsdruck und seine Komponenten (Augmentationsdruck, backward wave amplitude [Pb]) wurden nicht-invasiv mittels Applanationstonometrie ermittelt.

Ergebnisse In der Studienpopulation wurde bei 71 Patienten eine HFPEF diagnostiziert und bei 65 Patienten ausgeschlossen (223 Patienten befanden sich in der diagnostischen „Grauzone“). Das durchschnittliche Alter und die Prävalenz von Hypertonie und Diabetes waren in der HFPEF-Gruppe höher. Der brachiale (bPP) und aortale Pulsdruck (aoPP) und alle Parameter der Gefäßsteifigkeit und der Pulswellenreflexionen waren bei HFPEF-Patienten erhöht. In der Receiver-operating-curve-Analyse zur Unterscheidung von HFPEF von Nicht-HFPEF ergab sich für E/E' als bester TDE-Parameter ein Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,823. Für den bPP ergab sich ein AUC von 0,816 sowie 0,867 für die aoPWV, 0,851 für den aoPP und 0,825 für die Pb. Eine additive Messung der pulsatilen Hämodynamik zur TDE verbesserte die AUC auf 0,875 für bPP + TDE ($p = 0,03$) bzw. auf 0,901 für aoPP + TDE ($p = 0,005$). Im Vergleich zu einer nur auf TDE basierenden Diagnostik ergab sich ein „net reclassification improvement“ (NRI) von 32,9 % ($p = 0,0001$).

Schlussfolgerung Die Messung der pulsatilen Hämodynamik könnte einen additiven Nutzen zur TDE in der Diagnostik der HFPEF haben.

Originalarbeit: Weber et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (18): 1874–83.

Auswertung aus dem Österreichischen Transcatheter RENal Denervation- (TREND-) Register

D. Zweiker¹, T. Lambert², T. Weber³, H. Brussee⁴, C. Koppelstätter⁴, B. Watschinger⁵, C. Schipp⁶, P. Grüner⁷, J. Auer⁸, T. Weiss⁹, C. Dechant¹⁰, R. Oberbauer¹¹, J. Sykora¹², C. Krismer¹³, S. Glaser¹⁴, R. Zweiker¹

¹Medizinische Universität Graz; ²AKH Linz; ³Klinikum Wels; ⁴Medizinische Universität Innsbruck; ⁵Medizinische Universität Wien; ⁶Landeskrankenhaus Waidhofen/Ybbs; ⁷Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg; ⁸Krankenhaus St. Josef Braunau; ⁹Wilhelminenspital Wien; ¹⁰Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien; ¹¹Krankenhaus der Elisabethinen Linz; ¹²Privatklinik Mariahilf, Klagenfurt; ¹³Krankenhaus St. Vinzenz in Zams; ¹⁴Wiener Neustadt

Hintergrund 3–30 % aller Hypertoniker leiden unter resistenter arterieller Hypertonie (unkontrollierter arterieller Hypertonie trotz der Einnahme von mindestens drei Antihypertensiva) [1]. Seit 2009 steht diesen Patienten die renale Denervation (RD) als neue Therapieoption zu Verfügung. Outcome-Daten der RD in der alltäglichen Praxis sind begrenzt. Das Österreichische Transcatheter RENal Denervation- (TREND-) Register wurde geschaffen, um den Therapieerfolg, Komplikationen und das Outcome nach RD zu verfolgen. Dabei wird zur Evaluierung des Langzeiterfolgs besonderen Wert auf die 24-Stunden-Blutdruckmessung gelegt. Die Patientenselektion, Durchführung der Prozedur und die Nachsorge werden durch eine Richtlinie der ÖGH definiert [2].

Methoden Das Österreichische TREND-Register wurde als web-basiertes Register 2011 von der Gesellschaft für Hypertensiologie ins Leben gerufen. Die folgende Auswertung beinhaltet alle Patienten bis Juli 2014.

Ergebnisse Es wurden seit April 2011 272 Patienten von 14 Zentren in das Österreichische TREND-Register eingeschlossen. Die periprozedurale Komplikationsrate betrug 1,5 % (4 Patienten), die Mortalitätsrate 0 %. Die Follow-up-Rate nach 6 bzw. 12 Monaten beträgt 59,2 % (161 Patienten) bzw. 42,3 % (115 Patienten). Es sind 24h-Blutdruck- (24hRR-) Daten von 106 Patienten nach einem Jahr vorhanden. Die durchschnittliche systolische 24hRR-Senkung beträgt $11,5 \pm 18,9$ mmHg. Die Responderrate (Senkung des systolischen

24h-RR um ≥ 10 mmHg nach 12 Monaten) beträgt 56,1 %. Es sind keine schwerwiegenden Langzeitkomplikationen dokumentiert.

Schlussfolgerung Die Daten des Österreichischen TREND-Registers zeigen, dass die RD auch in der alltäglichen Praxis eine sichere und effektive Methode zur Therapie der resistenten arteriellen Hypertonie bei schwerer therapieresistenter Hypertonie darstellt.

Literatur:

1. Persu A, Jin Y, Fe FE, Jacobs L, Renkin J, Kjeldsen S. Renal Denervation after Symplicity HTN-3: An Update. *Current hypertension reports* 2014; 16: 460.
2. Weber T, Zweiker R, Koppelstätter C, Lambert T, Brussee H, Eber B, Auer J, Brandt MC, Hoppe U, Hohenstein K, Horn S, Wenzel RR, Watschinger B. Renale Sympathikdenervation 2014 in Österreich: Update der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. *J Hypertonie* 2014; 18 (2): 54–60.

Nephrologie

Diastolische Herzinsuffizienz bei Hämodialysepatienten: Prävalenz und Risikofaktoren

M. Antlanger, S. Aschauer*, C. Kopecky, J. Mascherbauer*, D. Bonderman*, M. D. Säemann

Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, *Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei Hämodialysepatienten stark erhöht. Neben koronaren Ereignissen ist dabei vor allem der plötzliche Herztod bei Herzinsuffizienz als kausal zu beobachten. Nur ein geringer Anteil der Patienten leidet jedoch unter systolischer Dysfunktion, wohingegen eine hohe Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz vermutet wird, was jedoch noch nicht belegt ist. In dieser Studie wurden die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz sowie damit assoziierte Faktoren cross-sektionell in einer Hämodialysekohorte erfasst.

Methodik Die diastolische Herzinsuffizienz wurde nach den Kriterien der European Society of Cardiology diagnostiziert (1. Herzinsuffizienz-Symptome, 2. Ejektionsfraktion > 50 % und 3. abnorme diastolische Funktion). Bei einer Ejektionsfraktion < 50 % wurde die Diagnose einer systolischen Herzinsuffizienz gestellt. Bei allen Patienten ($n = 82$ im Rahmen der Interimsanalyse, bislang wurden 28 Patienten ausgeschlossen (HD-Dauer < 3 Monate, St.p. Herz- oder Lungentransplantation, unsaniertes Vitium), geplant ist die Inkludierung von $n = 100$ Patienten) wurde eine postdialytische transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Klinische, demographische und laborchemische Faktoren sowie eine objektivierte Erhebung des Volumsstatus mit Abschätzung der chronischen Überwässerung mittels Bioimpedanzmessung (body composition monitor, Fresenius) wurden erfasst.

Ergebnisse Bei allen Patienten bis auf 2 wurde eine abnorme diastolische Funktion festgestellt. Per definitionem litten 74 % der analysierten Patienten unter einer Herzinsuffizienz, wovon 90 % eine diastolische Herzinsuffizienz und 10 % eine systolische Herzinsuffizienz hatten. Der in der Herzinsuffizienz-Diagnostik unterstützend eingesetzte Laborparameter NT pro-BNP war bei allen Patienten erhöht. Der Median zeigte sich verglichen mit Patienten ohne Herzinsuffizienz (2086 ng/ml) bei denjenigen mit diastolischer Herzinsuffizienz leicht erhöht (Median 4483 ng/ml), wohingegen Patienten mit systolischer Insuffizienz starke Auslenkungen aufwiesen (Median 35000 ng/ml). Ähnlich zeigten sich echokardiographische Parameter wie der linksatriale Durchmesser nur bei systolischer Funktionseinschränkung signifikant erhöht (Mittelwert $52,7 \pm 6,7$ vs. $57,4 \pm 8,5$ vs. $68,6 \pm 15,8$ mm). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei laborchemischen oder Dialyse-assoziierten Faktoren sowie im Volumsstatus. Über den Parameter des pulmonal-arteriellen Drucks konnten Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz nicht von jenen ohne Herzinsuffizienz differenziert werden.

Schlussfolgerung Die Mehrheit der Hämodialyse-Patienten weist eine diastolische Herzinsuffizienz auf. Die klinische Diagnose ist bei diesem Kollektiv jedoch schwierig, da ergänzende Laborparameter von eingeschränktem Wert sind und das Auftreten von Symptomen

oft mit der Nierenfunktionseinschränkung verbunden sein kann. Prospektive Studien mit invasiver Beurteilung von Hämodynamik-Parametern (insbesondere pulmonal-arteriellen Drücken) sind notwendig, um eine genauere Aufschlüsselung der Erkrankung zu ermöglichen.

Die Rolle des E-Typ-Prostanoid-Rezeptors 4 (EP4) in der experimentellen Glomerulonephritis

L. Aringer¹, A. H. Kirsch¹, K. Artinger¹, C. Schabhüttl^{1,4}, K. Jandl², A. Kozina³, P. Eller⁴, A. R. Rosenkranz¹, A. Heinemann², K. Eller¹

¹Klinische Abteilung für Nephrologie, ²Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, ³Institut für Molekularbiologie und Biochemie, ⁴Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund Prostaglandin E2 (PGE2) wird mittels der Cyclooxygenase aus Arachidonsäure synthetisiert und bindet an vier verschiedene Rezeptoren, genannt EP1–4-Rezeptoren. Der EP4-Rezeptor wird von unterschiedlichen Immunzellen sowie residenten Nierenzellen, wie Endothelzellen, Zellen des juxtaglomerulären Apparates sowie Mesangialzellen, exprimiert. Da diese Zellen unterschiedliche Rollen in der Pathogenese der experimentellen Glomerulonephritis (GN) spielen, wollten wir in unserer Studie die Wirkung von Agonisten und Antagonisten des EP4-Rezeptors näher untersuchen.

Methoden Die Immunkomplex GN wird in C57BL/6-Mäusen mittels s.c.-Immunisierung mit Kaninchen-IgG und i.v.-Injektion von Kaninchen-anti-Maus-Glomeruläre Basalmembran- (GBM-) Serum induziert. Die Mäuse werden ab dem Tag der GN-Injektion mit einem EP4-Rezeptor-Agonisten [400 µg/kg KG; n = 3] -Antagonisten [5 mg/kg KG, n = 4] sowie -Vehikel (veh, n = 4) s.c. zweimal täglich behandelt. Am Tag 7 und 14 wurde die Albumin/Kreatinin-Ratio im Harn bestimmt. Am Tag 14 wurden zudem die Nieren histologisch und molekularbiologisch untersucht. Außerdem wurden die Effekte der 12h-Diurese evaluiert.

Ergebnisse Mäuse, die mit dem EP4-Rezeptor Agonisten behandelt wurden, wiesen am Tag 7 eine verstärkte Albuminurie auf, wohingegen sich bei den Mäusen, die mit dem Antagonisten therapiert wurden, ein Trend zu einer geringeren Albuminurie am Tag 7 zeigte. Am Tag 14 zeigte sich allerdings kein Unterschied in der Albuminurie zwischen den Gruppen mehr. Interessanterweise wiesen die Mäuse, die mit einem Agonisten therapiert wurden, eine ausgeprägte tubuläre Schädigung auf. Dazu passend war auch die 12h-Diurese deutlich vermindert. Die Mäuse, die den Antagonisten erhielten, zeigten dagegen eine signifikant verstärkte 12h-Diurese. Hinsichtlich der Glomerulosklerose zeigte sich am Tag 14 kein Unterschied zwischen den 3 Gruppen und auch die infiltrierenden CD8+, CD4+ T-Zellen, Ly6G und CD68+ Zellen wurden durch die 2 Therapieoptionen am Tag 14 nicht beeinflusst. Interessanterweise, zeigte sich in den Mäusen, die mit dem EP4-Rezeptor Antagonisten therapiert wurden, eine signifikant verminderte renale IL-6-mRNA-Expression.

Schlussfolgerung Die Gabe des EP4-Rezeptor-Agonisten führt – in der von uns verwendeten Dosierung – zu einer Vasokonstriktion und tubulären Schädigung der Niere. Die Gabe des EP4-Rezeptor-Antagonisten wirkt kurzzeitig protektiv in der GN. Um den genauen Wirkmechanismus näher definieren zu können, werden aber noch weitere Experimente benötigt.

Die Milz ist unwesentlich in der Pathogenese, jedoch essentiell für die Hämatopoese in der nephrotoxischen Serumnephritis

K. Artinger¹, E. Rho¹, A. H. Kirsch¹, C. Schabhüttl^{1,2}, L. Aringer¹, A. R. Rosenkranz¹, P. Eller², K. Eller¹

¹Klinische Abteilung für Nephrologie, ²Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund Im Rahmen der nephrotoxischen Serumnephritis (NTS) werden sekundär lymphatische Organe als Orte von Immunregulation und -initiation, aber auch der Dysregulation von peripherer und zentraler Immuntoleranz gesehen. Die Rolle der Milz im Modell der NTS war bis dato unvollständig geklärt. In der aktuellen Studie wurden deshalb funktionelle und strukturelle Veränderungen der

Milz im Verlauf der NTS, sowie der Effekt einer operativen Splenektomie in diesem Modell evaluiert.

Methoden Gesunde C57BL/6-Mäuse (n = 10), sowie Mäuse mit NTS an Tag 14 (n = 10) und Tag 28 (n = 7) wurden retrospektiv hinsichtlich Histopathologie und in die Milz infiltrierender Zellen evaluiert. Zusätzlich wurden durchflusszytometrische Daten für hämatopoetische Vorläuferzellen von gesunden (n = 5), immunisierten (n = 5) und nephritischen (n = 5) Mäusen an Tag 14 erhoben. Weiters wurden C57BL/6-Mäuse splenektomiert (n = 10) oder sham-operiert (n = 10), und die NTS nach einer 2-wöchigen Rekonvaleszenzphase induziert. Das Experiment wurde am Tag 14 zur Probengewinnung beendet.

Ergebnisse Im Verlauf der NTS zeigte sich eine stetige Zunahme von Milzgewicht sowie -größe bis Tag 14. Allerdings zeigten splenektomierte Mäuse keine Unterschiede hinsichtlich Albuminurie an Tag 7 und 14, sowie Halbmondbildung und PAS-positiven Ablagerungen im Vergleich zu sham-operierten Mäusen. Die Immunhistochemie der in die Niere infiltrierenden CD4+ und CD8+ T-Zellen, CD68+ Makrophagen und Ly6G+ neutrophilen Granulozyten präsentierte sich unverändert zwischen den beiden Gruppen. Interessanterweise waren im Serum zirkulierende Maus-anti-rabbit-IgG, IgG-Subklassen sowie Rabbit-IgG-Titer gleich ausgeprägt. Allerdings zeigte sich eine über den Zeitverlauf der NTS bis Tag 28 zunehmende Anämie, welche sich nach Splenektomie bis Tag 28 signifikant verschlechtert präsentierte. Es zeigte sich eine deutliche Vermehrung von F4/80+ Zellen als Indikatoren der roten Pulpa, Megakaryozyten (CD41+), hämatopoetischen (CD117+) und erythroiden (Ter119+) Vorläuferzellen, welche durchflusszytometrisch für nephritische und immunisierte Mäuse bestätigt werden konnte, während Zellen der erythroiden Linie im Knochenmark abnahmen. IFN-γ, welches in Zusammenhang mit der Ausbildung einer extramedullären Hämatopoese steht, war im Serum nephritischer Mäuse an Tag 14 signifikant erhöht.

Schlußfolgerung In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Milz keinen Beitrag zur Pathogenese der NTS leistet, jedoch als Ort extramedullärer Hämatopoese fungiert. Diese extramedulläre Hämatopoese steht in Zusammenhang mit IFN-γ, welches im Rahmen chronisch-inflammatorischer Prozesse einen suppressiven Effekt auf das Knochenmark ausüben kann.

Die Inhibition der Januskinase-1 und -2 mildert die nephrotoxische Serumnephritis durch Wirkung auf residente und zirkulierende Zellen

K. Artinger¹, A. H. Kirsch¹, C. Schabhüttl^{1,2}, P. Eller², A. R. Rosenkranz¹, K. Eller¹

¹Klinische Abteilung für Nephrologie, ²Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund Januskinase- (Jak-) Inhibitoren wie der selektive Jak1/2-Inhibitor INC18424 (Ruxolitinib) werden zur therapeutischen Reduktion der Milzgröße im Rahmen der Osteomyelofibrose-Therapie eingesetzt. Diese Inhibitoren besitzen unter anderem die Fähigkeit, die Produktion und Wirkung von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen via Inhibition der Phosphorylierung von „Signal Transducers and Activators of Transcription“- (STAT-) Proteinen zu beeinflussen. Viele dieser Zytokine vermitteln ihre biologische Aktivität durch spezifische Bindungen an Rezeptoren auf T-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen und neutrophilen Granulozyten. Diese Zellen nehmen Schlüsselrollen im Modell der nephrotoxischen Serumnephritis ein. Ziel der aktuellen Studie war, die Rolle des Jak/STAT-Signalweges, sowie seine Inhibition im Modell der nephrotoxischen Serumnephritis (NTS) zu evaluieren.

Methoden C57BL/6-Mäuse (n = 4/Gruppe) erhielten mit Beginn des Tages der Immunisierung 10 mg/kg Körpergewicht Ruxolitinib oder Vehikel p.o. zweimal täglich. Nach 3 Tagen wurde das anti-GBM-Serum i.v. injiziert. Das Experiment wurde an Tag 14 zur Probengewinnung beendet.

Ergebnisse Jak1/2-Inhibition über 14 Tage bewirkte eine signifikante Verminderung der Harn-Albumin/Kreatinin-Ratio im Vergleich zu Vehikel-behandelten Tieren. Immunhistochemische Färbungen zeigten signifikant weniger in die Niere infiltrierende CD4+ und CD8+ Zellen in Jak1/2-inhibierten Tieren. Weiters führte die Be-

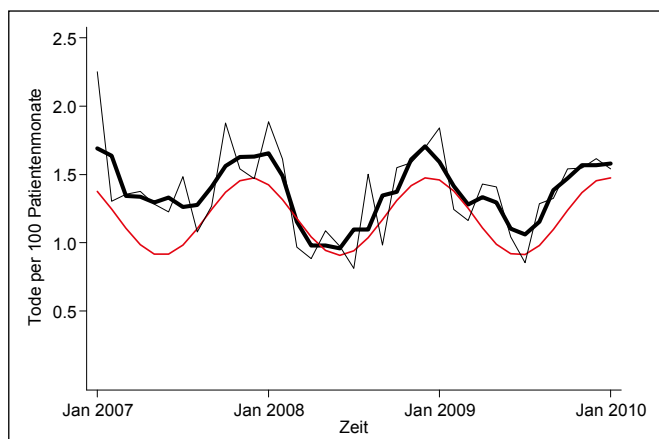


Abbildung 2: Friedl C et al. Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Mortalität. Rohdaten (dünne schwarze Linie), gleitende Durchschnittswerte der Ordnung 3 (dicke schwarze Linie) und Ergebnis der Cosinor-Analyse (rote Linie).

handlung zu einer Abnahme des Transkriptionsfaktors STAT1, sowie seiner aktiven Form pSTAT1 in Podozyten und Mesangiumzellen. Die mit Ruxolitinib behandelten Mäuse zeigten keine Änderung des zirkulierenden Maus-anti-Rabbit-IgG im Serum.

Schlussfolgerung Eine Inhibierung des Jak/STAT-Signalweges bis Tag 14 bewirkt eine signifikante Besserung des Nierenphänotyps im Vergleich zu Vehikel-behandelten Tieren. Diese Besserung ist zum Einen auf eine Beeinflussung zirkulierender Zellen zurückzuführen, welche sodann – wie im Falle CD4+ und CD8+ T-Zellen – eine verminderte Tendenz zur Niereninfiltration zeigen. Zum anderen weisen Jak1/2-inhibierte Tiere keine pSTAT1 positiven Podozyten und Mesangiumzellen auf, wodurch der Phänotyp ebenso gebessert werden könnte.

Langzeit-Outcome von Goodpasture-Syndrom behandelt mit Immunoabsorption

P. Biesenbach¹, R. Kain², K. Derfler¹, T. Perkmann³, A. Soleiman², A. Benharkou², W. Druml¹, A. Rees², M. D. Säemann¹

¹Innere Medizin III/Nephrologie & Dialyse, ²Institut für Pathologie, ³Abteilung für Labormedizin, Medizinische Universität Wien

Hintergrund Das Goodpasture-Syndrom (GPS) kann mit rapid progredienter Glomerulonephritis einhergehen, welche oftmals in chronische Niereninsuffizienz mündet. Der derzeitige Therapiestandard kombiniert Plasmaaustausch (PA) zur Elimination der pathogenen Auto-Antikörper. Immunoabsorption (IAS) ist dem PA bezüglich Antikörperelimination und Sicherheit deutlich überlegen. Bisher existiert keine systematische Analyse der Langzeitergebnisse von IAS bei GPS-Patienten oder der spezifischen Antikörperkinetik. Das Ziel dieser Studie bestand sowohl in der Evaluation des Langzeiteffekts von hochfrequenter IAS-Therapie kombiniert mit Immunosuppression auf Patientenüberleben und Nierenfunktion, als auch in der Quantifikation der antiglomerulären Basalmembran- (anti-GBM-) Antikörperelimination.

Methoden Retrospektive Analyse des Überlebens und der Nierenfunktion von 10 GPS-Patienten, welche mit IAS behandelt wurden.

Ergebnisse Durchschnittlich wurden 23 Behandlungen per Patient durchgeführt, anti-GBM-Antikörper waren jedoch bereits in allen Patienten nach maximal neun Behandlungen im nichtpathologischen Bereich. Dialysefreiheit betrug 40 % bei Diagnose, 70 % bei Beendigung der IAS, 63 % nach einem Jahr und 50 % am Ende der Beobachtungszeit (durchschnittlich 84 Monate). Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht konnte in drei von sechs Patienten erfolgreich rückgängig gemacht werden. Das Patientenüberleben betrug 90 % am Ende der Observation.

Schlussfolgerung IAS eliminiert anti-GBM-Antikörper hocheffizient und ist wahrscheinlich dem PA zumindest ebenbürtig in Bezug auf Patientenüberleben und Nierenfunktion. Daher sollte IAS als wertvolle Therapieoption in der Behandlung von Patienten, welche an GPS leiden, in Betracht gezogen werden, insbesondere bei schwe-

ren Fällen mit Dialysepflichtigkeit, da hier die Erfolgsrate überproportional groß zu sein scheint.

Mortalität und Jahreszeit bei Dialysepatienten: Eine österreichische Kohortenstudie

C. Friedl¹, R. Kramar², E. Zitt³, A. R. Rosenkranz¹, G. Reibnegger⁴

¹Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Graz, ²Österreichisches Dialyse- und Transplantregister, ³Abteilung für Nephrologie und Dialyse, LKH Feldkirch, ⁴Institut für Physiologische Chemie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz eine dramatisch erhöhte Mortalität auf. Es ist bekannt, dass die Mortalität in der Gesamtbevölkerung saisonalen Schwankungen unterliegt, jedoch gibt es kaum Studien, welche dieses Phänomen bei Dialysepatienten untersucht haben. Usvyat et al. konnten 2012 erstmalig einen Zusammenhang zwischen der Mortalität und Jahreszeit in einer großen Dialysekohorte in den USA zeigen [Usvyat LA. CJASN 2012; 7: 108–15]. Ziel der aktuellen Studie war die Analyse der saisonalen Mortalität in einer europäischen Kohorte von Dialysepatienten.

Methoden Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Daten stammen vom Österreichischen Dialyse- und Transplantregister. In der Studie erfasst wurde der Zeitraum zwischen 01.01.2007 und 31.12.2009. Exkludiert wurden Patienten < 18 Jahren sowie jene mit einem Überleben < 90 Tagen. Im Studienzeitraum wurde die monatliche Mortalitätsrate pro 100 Patientenmonate berechnet als Anzahl der Todesfälle pro Monat, dividiert durch die Anzahl der Patienten, die am Beginn des jeweiligen Monats insgesamt erfasst waren, multipliziert mit 100.

Ergebnisse Zu Beginn der Studie (01/2007) waren 3642 Patienten im Register „prävalent“ (1440 Frauen, 2202 Männer, $61,6 \pm 14,5$ Jahre). Während des Studienzeitraumes wurden 2549 Patienten (939 Frauen, 1610 Männer, $63,7 \pm 14,3$ Jahre) neu aufgenommen. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 1836 Todesfälle registriert; 889 Patienten stellten „zensierte“ Beobachtungen dar. Die **Abbildung 2** zeigt das Ergebnis der Mortalitätsanalyse und einer ersten Annäherung an den zyklischen Verlauf durch eine „Cosinor“-Analyse: Die mittlere Mortalitätsrate beträgt 1,19 pro 100 Patientenmonate (1,19–1,27; 95 % Konfidenzintervall) mit einer Amplitude von 0,28 (0,18–0,39) und einer Periode von 12,5 Monaten (12,1–12,9).

Schlussfolgerung Die Analyse zeigt signifikante saisonale Schwankungen der Mortalität bei Dialysepatienten in Österreich. Unsere Ergebnisse sind mit den Daten aus den USA (14,2 pro 100 Patientenjahre im Winter, 11,9 im Sommer) gut vergleichbar. Die Tatsache, dass auch die Sterblichkeit von Dialysepatienten saisonalen Schwankungen zu unterliegen scheint, sollte einerseits zu mehrerem Augenmerk auf präventive Maßnahmen wie u.a. saisonale Impfungen (z. B. Grippe) führen und andererseits wichtige zusätzliche Informationen bei der Interpretation von bereits vorhandenen Studienergebnissen liefern.

Verschiedene Gefäßabschnitte zeigen unterschiedliche Anfälligkeiten für die urämische, arterielle Medialkalkifikation

A. H. Kirsch¹, A. Kozina², K. Artinger¹, E. Rho¹, C. Schabhtüll^{1,3}, W. Goessler⁴, I. Klymiuk⁵, C. Güllý⁶, G. A. Fritz⁶, S. Frank², M. Brodmann², E. Pilger³, A. R. Rosenkranz¹, K. Eller¹, P. Eller³

¹Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, ²Institut für Molekularbiologie und Biochemie, ³Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, ⁴Institut für Chemie, Analytische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, ⁵Zentrum für medizinische Forschung, Medizinische Universität Graz, ⁶Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Graz

Einleitung CKD-Patienten weisen im Unterschied zu nierengesunden Patienten eine starke Anfälligkeit für extraossäre Verkalkungen auf. Die Verkalkung der arteriellen Media ist bei diesen Patienten mit einer Versteifung der Gefäße sowie kardialen Endorganschäden

und somit mit der stark erhöhten kardiovaskulären Mortalität kausal verbunden. Diese urämische Mediakalkifizierung wird nicht nur durch systemische Faktoren wie die Hyperphosphatämie, sondern auch durch Eigenschaften der glatten Gefäßmuskelzelle (VSMC) beeinflusst. Die VSMC unterscheiden sich je nach Lokalisation u.a. durch ihre embryonale Herkunft. Wir spekulierten, dass der heterogene Phänotyp der VSMC in der Arterienwand unterschiedliche Anfälligkeiten für die urämische Mediakalkifizierung bedingt und testeten diese Hypothese im Mausmodell und retrospektiv in einer Kohorte von NTx-gelisteten HD-Patienten.

Methoden Weibliche, 8 Wochen alte DBA/2NcrI-Mäuse entwickeln bei Fütterung mit hoch phosphathaltiger Nahrung (HPD) Nephrokalzinose und Urämie. Nach 5–14 Tagen wurde das Ausmaß der Gefäßkalkifizierung in den thorakalen und abdominalen Aortenabschnitten histologisch, chemisch-analytisch und funktionell untersucht. Zudem wurde mittels Genexpressions-Array der transkriptionelle Response der thorakalen (TA) und abdominalen (AA) Aorta auf das urämische, hyperphosphatämische Milieu untersucht. Zusätzlich wurde retrospektiv in einer Kohorte von NTx-gelisteten Dialysepatienten das Verkalkungsmuster in verschiedenen Gefäßabschnitten mittels CT-Kalzium-Scoring bestimmt.

Ergebnisse Histologisch zeigte die TA von HPD-gefütterten, urämischen Mäuse nach 14 Tagen keinerlei Hinweise auf Mediasklerose, während sich in der AA deutliche, auf die Media beschränkte, zirkulär kalkifizierte Abschnitte zeigten. Chemisch-analytisch fand sich, dass die TA weitaus weniger Kalzium und Phosphat einlagerte als die AA ($p < 0,05$). Zudem fand sich bei der Ex-vivo-Gefäßmyographie der AA von HPD-gefütterten Mäusen im Vergleich zu Kontrollmäusen eine hochsignifikante Einschränkung der Kontraktilität ($p < 0,001$), was im Bereich der TA nicht der Fall war. Die AA reagierte außerdem auf Transkriptions- und Proteinebene auf das urämisch-hyperphosphatämische Milieu mit der Ausbildung eines inflammatorischen Gefäßmuskelzellphänotyps, welcher sich in der TA nicht fand. Das arterielle Verkalkungsmuster von CKD-G5-Patienten wies im CT-Kalziumscore eine ähnliche Verteilung auf, wobei die Aorta ascendens signifikant geringer verkalkt war als die Koronar- oder Iliakalgefäße ($p < 0,05$).

Schlussfolgerung Wir konnten im Mausmodell und in Dialysepatienten eine ähnlich ausgeprägte Anfälligkeit für urämische Mediaverkalkung in verschiedenen Gefäßabschnitten nachweisen. Die AA bildet hierbei einen inflammatorischen Phänotyp aus, der sich in der TA nicht wiederfindet.

Chronische Niereninsuffizienz bei Krebspatienten und ihre Assoziation mit venöser Thromboembolie und Mortalität

O. Königsbrügge, F. Lötsch, C. Zielinski*, I. Pabinger, C. Ay
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, *Klinik für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Comprehensive Cancer Center, Medizinische Universität Wien

Hintergrund Krebspatienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, eine venöse Thromboembolie (VTE) zu erleiden. Dieses Risiko wird durch Tumor-assoziierte, Therapie-assoziierte und Patienten-assoziierte Faktoren beeinflusst. Chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist eine häufige Komorbidität bei Krebspatienten und wurde als Risikofaktor für das Auftreten einer VTE in der Allgemeinbevölkerung identifiziert. In der aktuellen Studie untersuchten wir die Assoziation zwischen CKD und dem Auftreten von VTE und Mortalität bei Patienten mit einer Krebserkrankung.

Methoden Patienten mit aktiver Krebserkrankung wurden in die „Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS)“, prospektive Kohortenstudie, eingeschlossen. Basierend auf Serumkreatininmessungen wurde mittels Berechnungsformeln für glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) der Grad der CKD bestimmt. „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD), CKD Epidemiology collaboration (CKD-EPI) und Cockcroft-Gault Formel (C-G) wurden als Berechnungsformeln herangezogen. Der CKD-Grad wurde mit den „Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative“-Richtlinien bestimmt. Der primäre Endpunkt war das Auftreten von VTE und der sekundäre Endpunkt war Tod.

Ergebnisse Insgesamt wurden 1100 Patienten eingeschlossen und im Median über 723 Tage beobachtet. Das Alter lag im Median bei 62 Jahren (25. bis 75. Perzentile, 53–68), 451 (41 %) Patienten waren weiblich. Basierend auf MDRD- und CKD-EPI-Gleichungen betrug die eGFR im Median 79,3 ml/min/1,73 m² (67,1–92,0) und 80,3 ml/min/1,73 m² (66,3–95,0). Mit der C-G Formel wurde eine Kreatinin-Clearance von 89,1 ml/min im Median (71,0–107,9) berechnet. Eine eGFR < 90 ml/min lag bei 71,1 %, 67,0 % und 51,5 % der Patienten nach MDRD-, CKD-EPI- und C-G-Berechnung vor. Unter Verwendung der C-G wurden weniger Patienten in die moderaten Stadien der CKD eingeteilt (CKD2: 426 Patienten, CKD3: 133 Patienten), verglichen mit der Stadieneinteilung mit MDRD und CKD-EPI (CKD2 = 621 oder CKD3: 153 für MDRD und CKD2: 561 oder CKD3: 168 für CKD-EPI). Die Hazard Ratio (HR) für das Auftreten einer VTE bei Patienten mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² berechnet mit CKD-EPI war 1,2 (95 % CI, 0,71–2,07) verglichen mit eGFR > 60 ml/min/1,73 m² und Patienten mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m² hatten eine HR von 1,6 (95 % CI, 0,23–11,92) verglichen mit eGFR > 30 ml/min/1,73 m². Im multivariablen Regressionsmodell war das CKD-Stadium nach allen Berechnungsformeln nicht mit Mortalität assoziiert.

Schlussfolgerung In dieser großen prospektiven Kohortenstudie von Krebspatienten mit einer hohen Prävalenz von CKD war eine reduzierte eGFR nicht unabhängig mit dem Auftreten von VTE oder Mortalität assoziiert.

HDL-Proteine als kardiovaskuläre Risikomarker bei Niereninsuffizienz

C. Kopecky¹, B. Genser^{2,3,4}, C. Wanner⁵, W. März^{6,7,8}, M. D. Säemann¹, T. Weichhart^{1,9}

¹Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien, ²BGStats Consulting, Wien, ³Mannheimer Institut of Public Health, Sozial- und Präventivmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Deutschland, ⁴Instituto de Saúde Coletiva, Bundesuniversität Bahia, Salvador, Brasilien, ⁵Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland, ⁶Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labor Diagnostik, Medizinische Universität Graz, ⁷Medizinische Klinik V, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Deutschland, ⁸Synlab Labordiagnostik GmbH, Mannheim, Deutschland, ⁹Institut für Medizinische Genetik, Medizinische Universität Wien

Hintergrund In den letzten Jahren wurde vielfach gezeigt, dass die Qualität von High-Density-Lipoprotein (HDL) eine entscheidende Rolle für das kardiovaskuläre Risiko spielt, wobei die molekulare Komposition von HDL wesentlich dessen Funktionalität beeinflusst. Die Proteinzusammensetzung von HDL ist bei vielen chronisch entzündlichen Erkrankungen mit exzessivem kardiovaskulärem Risiko einschließlich chronischer Niereninsuffizienz (CNI) charakteristisch verändert und mit defekten kardioprotektiven Eigenschaften verbunden. Spezifisch angereicherte Proteine am HDL von terminal niereninsuffizienten Patienten, wie Serumamyloid-A (SAA) oder Surfactant-Protein-B (SP-B), könnten daher als neue prognostische Risikomarker für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei CNI etabliert werden.

Methoden Wir haben einen einfachen Labortest, basierend auf einem ELISA-Assay, entwickelt, um HDL-assoziiertes SAA und SP-B direkt aus Serum, ohne vorhergehende, zeitintensive HDL-Aufreinigung, zu quantifizieren. In einer post-hoc-Analyse der 4D-Studie (Die Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie) mit 1152 Dialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die entweder Atorvastatin (20 mg/d) oder Placebo verabreicht bekamen, wurden die HDL-Proteine mittels unseres Assays gemessen. Danach wurden die Ergebnisse mit den kardiovaskulären Outcomes und dem Patientenüberleben korreliert. Zusätzlich haben wir untersucht, ob es Assoziationen zwischen SAA(HDL), SP-B(HDL) und der Effektivität der Statintherapie gab.

Ergebnisse Hohe SAA- (HDL-) Konzentrationen waren signifikant mit einem erhöhtem Risiko von kardialen Ereignissen assoziiert (HR per 1SD Erhöhung: 1,09; 95 % CI: 1,01–1,19; $p = 0,035$), während SP-B (HDL) einen signifikanten Prädiktor der Gesamtmortalität in der 4D-Studie darstellte (HR per 1 SD Erhöhung: 1,10; 95 % CI:

1,02–1,19; $p = 0,013$). In den beiden mittleren Quartilen von SAA (HDL) konnte zudem eine Effektmodifikation der Atorvastatintherapie auf das Vorkommen kardialer Ereignisse gezeigt werden.

Conclusio Spezifische HDL-Proteine konnten als potentielle neue Risikomarker bei dialysepflichtigen Typ 2-Diabetikern identifiziert werden, um die kardioprotektiven Eigenschaften von HDL zu bestimmen und die individuelle kardiovaskuläre sowie Gesamtmorbidität und -mortalität einzuschätzen. Unser neu entwickelter Assay ermöglicht es zudem, krankheitsspezifische HDL-assoziierte Proteine als prognostische Marker für klinische Ereignisse in anderen Hochrisikopopulationen zu etablieren.

HDL-Qualität und Nierenfunktion bei diastolischer Herzinsuffizienz

C. Kopecky, C. Tufaro*, M. Antlanger, M. D. Säemann, D. Bonderman*

Abteilung für Nephrologie und Dialyse und *Abteilung für Kardiologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Hintergrund Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfleistung („heart failure with preserved ejection fraction“, HFPEF) ist ein komplexes Erkrankungsbild mit verschiedenen zugrunde liegenden Ätiologien. Neben der kardialen Komponente spielen dabei vor allem systemische Inflammation und metabolische Störungen eine wesentliche Rolle. Fortgeschrittene Krankheitsstadien sind durch Komorbiditäten wie Lungen- und Nierenfunktionstörungen gekennzeichnet, die wiederum zum Krankheitsverlauf beitragen. Chronische Niereninsuffizienz (CNI) und HFPEF sind durch gemeinsame pathophysiologische Merkmale charakterisiert, die mechanistisch einen engen kausalen Zusammenhang aufweisen. Die Proteinzusammensetzung von High-Density-Lipoproteinen (HDL) ist bei vielen systemischen Erkrankungen mit exzessivem kardiovaskulärem Risiko, unter anderem bei CNI, deutlich verändert. Wir haben daher die HDL-Qualität durch Quantifizierung zweier HDL-Proteine, dem mit systemischer Inflammation assoziierten Serumamyloid-A (SAA), sowie Surfactant-Protein-B (SP-B), welches mit Lungenhochdruck in Verbindung steht, bestimmt, um zu untersuchen, ob diese HDL-Proteine indikative diagnostische und prädiktive HFPEF-Merkmale darstellen.

Methoden Serumproben von 105 HFPEF-Patienten, die entsprechend der aktuellen ESC-Guidelines diagnostiziert waren (1. Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz, 2. Linksventrikuläre Auswurfleistung $> 50\%$, 3. Linksventrikuläre Hypertrophie und/oder diastolische Dysfunktion), wurden analysiert. Mittels eines neu entwickelten Tests wurden HDL-gebundenes SAA und SP-B direkt aus dem Serum quantifiziert. Die Ergebnisse wurden mit funktionellen und klinischen Parametern der Kohorte korreliert, die durch das Vorkommen von kardialen Ereignissen während der Follow-up-Periode von 3 Jahren (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und/oder Tod durch kardiale Ursachen) gruppiert wurde.

Ergebnisse Die Menge an HDL-gebundenem SAA und SP-B war bei HFPEF-Patienten deutlich erhöht verglichen mit gesunden Kontrollen. Hohe Konzentrationen an SAA (HDL) waren mit Inflammationsparametern und der Nierenfunktion assoziiert. SP-B (HDL) zeigte eine starke inverse Korrelation mit Lungenfunktionsparametern. Diese Assoziationen waren zudem unabhängig von HDL-Cholesterin und fanden sich nur in der Patientengruppe mit kardialen Events.

Conclusio Deutlich erhöhte Konzentrationen an HDL-assoziierten SAA und SP-B weisen auf systemische Inflammation und post-kapillären Lungenhochdruck als kardinale Merkmale einer HFPEF hin und könnten als ergänzende diagnostische Marker etabliert werden. SAA (HDL) konnte als prognostischer Faktor für die Nierenfunktion in diesem Patientenkollektiv identifiziert werden. Der enge Zusammenhang zwischen spezifischen HDL-Proteinen mit kardialen und renalen Komponenten bei diastolischer Herzinsuffizienz trägt daher wesentlich zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der HFPEF bei.

Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE-) Hemmung in herztransplantierten Patienten: lokale und systemische Effekte auf den Angiotensin-Metabolismus

J. J. Kovarik¹, C. Kopecky¹, M. Antlanger¹, O. Domenig¹, C. Kaltenecker¹, M. Hecking¹, M. Haidinger¹, J. Werzowa¹, S. Mahr², M. Grömmel³, A. Zuckermann², M. D. Säemann¹

¹Klinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, und ²Abteilung für Herzchirurgie, Medizinische Universität Wien, ³Universitätsklinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Salzburg

Hintergrund Das Renin-Angiotensin-System (RAS) spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des Blutdrucks sowie des Flüssigkeitshaushalts des Körpers. Neben dem systemischen RAS wurde auch über ein lokales gewebespezifisches RAS berichtet, wo wichtige Effektoren des „klassischen RAS“ wie Angiotensin (Ang) II und des „alternativen“ RAS wie Ang 1–7 generiert werden sollen. Während ACE-Hemmer bei systolischer Herzinsuffizienz einen Überlebensvorteil besitzen, besteht Unklarheit, ob dies durch eine Modifikation des lokalen oder systemischen RAS erfolgt.

Methode In dieser monozentrischen Querschnittstudie wurde die systemische und lokale RAS-Aktivität mittels Massenspektrometrie untersucht. Herztransplantierte Patienten (HTx) ohne RAS-Blockade ($n = 6$) oder unter ACE-Hemmer-Therapie ($n = 6$) wurden einerseits hinsichtlich ihres systemischen Angiotensin-Profiles analysiert und andererseits wurde die Kapazität der Ang-II- sowie Ang 1–7-formenden Enzyme in korrespondierenden Herzbiopsiehomogenaten untersucht.

Ergebnisse ACE-Hemmer führten zu einer Renin-mediierten Aktivierung des systemischen RAS, supprimierten effektiv die systemische Ang-II-Bildung, während die lokale Ang-II-Bildung in Herzbiopsien komplett unbeeinflusst blieb. Im Gegensatz dazu zeigte eine Ex-vivo-Behandlung mit Chymostatin eine effiziente Blockade der Ang-II-Bildung in Herzbiopsien, während die systemische Ang-II-Bildung unbeeinflusst blieb. Zusätzlich gelang es uns im Rahmen dieser Studie erstmals, die Existenz einer Enzymaktivität von Nepri-lysin (NEP), einem Enzym, welches an der Ang 1–7-Bildung im Herzgewebe beteiligt ist, nachzuweisen. Interessanterweise ist die ACE2-Aktivität im Herzgewebe nicht notwendig, um Ang 1–7 zu generieren.

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse zeigen, dass aufgrund der fehlenden Inhibition auf das lokale RAS die systemischen Effekte einer ACE-Hemmung entscheidend sein müssen. Für die lokale Ang-II-Bildung sind ACE-unabhängige Enzyme wie Chymase essentiell, zudem beeinflusst NEP maßgeblich das alternative RAS. Unsere Daten bieten eine molekulare Grundlage für innovative Therapiestrategien bei kardionerenalen Erkrankungen.

Ein neues Biomarker-Panel für die Diagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis bei Frauen (DIVA) – eine Pilotstudie

A. Kronbichler, J. Kerschbaum, G. Gründlinger, J. Leierer, G. Mayer, M. Rudnicki
Department für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck

Hintergrund Da klassische Biomarker der Erkrankung wie Anti-Neutrophile-zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nur in einem fraglichen Ausmaß mit der Krankheit korrelieren, werden bessere Marker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität benötigt. Das Ziel dieser Studie war die Evaluierung von Biomarkern und Validation in unserer Kohorte mit Etablierung eines Biomarker-Panels.

Methoden In einer systematischen Analyse von Arbeiten, welche in MEDLINE publiziert wurden, konnten 237 Arbeiten in eine weitere Analyse eingeschlossen werden. Nach Berechnung der relativen Expression wurden 9 Biomarker im Plasma sowie 4 Urin-Biomarker in unserer Kohorte evaluiert (26 Männer, 17 Frauen). Für die Berechnung der diagnostischen Validität wurden „receiver operating characteristic“- (ROC-) Kurven erstellt. Die Fläche unter der ROC-Kurve wurde für jeden Parameter berechnet. Cut-off-Werte wurden gewählt durch Berechnung des Youden-Index, der Birmingham-Vas-

Tabelle 3: Lemesch et al. Patienten mit Nierenersatztherapie (Hämodialyse [HD] oder Nierentransplantation [NTX]) sowie gesunde Kontrollen (Ctrl). Die Daten sind als Median; Interquartilbereich dargestellt.

Parameter		CTRL	HD	NTX
Phagozytose	[-faches der Ctrl]	1,0 ; 0,5	0,8 ; 0,4a,A	1,1 ; 0,8 A
Oxidativer Burst	[%]	99,2 ; 0,9	93,9 ; 7,7 a, A	98,1 ; 5,6 C
AOPP	[μ mol/l]	30,7 ; 13,4	90,5 ; 50,2 a, A	52,9 ; 35,5 a, A
DAO	[μ g/ml]	20,9 ; 14,4	31,9 ; 23,0 a	32,2 ; 18,4 a
CRP	[mg/l]	1,4 ; 1,7	7,4 ; 12,7 b	2,3 ; 3,9 C
LBP	[μ g/ml]	16,7 ; 16,1	28,3 ; 26,3 a	26,9 ; 18,8 a
sCD14	[ng/ml]	1,5 ; 0,7	3,3 ; 1,6 a, A	2,3 ; 0,9 a, A

^a p < 0,001, ^b p < 0,01, ^c p < 0,05 Signifikanzen zu Ctrl. ^A p < 0,001, ^B p < 0,01, ^C p < 0,05 Signifikanzen zwischen HD und NTX.

culitis-Score (BVAS) wurde als Marker für die Krankheitsaktivität berechnet und die Expression mit dem BVAS verglichen.

Ergebnisse In der gesamten Kohorte lag die Sensitivität und Spezifität von C-reaktivem Protein (CRP) für die Diagnose einer aktiven Vaskulitis gegenüber Remission bei 85 % und 86 %. Signifikante Unterschiede konnten ebenso für andere Marker (Komplement C3a, C5a, B-cell activating factor und Interleukin-18 binding protein) nachgewiesen werden. Eine Gender-spezifische Untersuchung ergab eine sehr gute Diskriminierung von CRP bei Männern, wobei die Sensitivität und Spezifität bei Frauen deutlich schlechter war (66,7 % und 62,5 %). Durch Kombination von Biomarkern (Panel) konnten weitere Unterschiede evaluiert werden. Bei Männern mit renaler Beteiligung zeigte ein CRP-Spiegel über 1,09 mg/dl sowie C3a über 277,21 ng/ml eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 92 %, während bei Frauen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis (AAV) und Nierenbeteiligung CCL2/MCP-1 im Harn über 723,09 pg/ml sowie Plasma-C5a über 10,34 ng/ml eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 100 % erreichten. Damit konnten wir ein Panel für die Diagnose einer AAV bei Frauen (DIVA) generieren.

Schlussfolgerung Wir konnten zum ersten Mal zeigen, dass es signifikante Unterschiede in der Biomarker-Expression zwischen Frauen und Männern gibt. Ob die Expression von Entzündungsmarkern im Blut, wie zum Beispiel Komplement C5a, oder die Regulierung von CCL2/MCP-1 im Harn, eine wesentliche Rolle bei Frauen mit AAV und Nierenbeteiligung spielt, sollte in weiteren größeren Studien evaluiert und validiert werden.

Positiver Effekt der Nierentransplantation auf die Funktion neutrophiler Granulozyten und oxidativen Stress

S. Lemesch¹, B. Leber², W. Ribitsch³, G. Schilcher³, A. Horvath¹, H. Hafner-Gießauf⁴, W. Spindelboeck¹, L. Pasterk⁴, G. Marsche⁴, G. Zetter⁴, M. Tawdrous¹, A. Rosenkranz², V. Stadlbauer¹

¹Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, ²Abteilung für Transplantationschirurgie, ³Klinische Abteilung für Nephrologie, ⁴Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Graz

Hintergrund Im Jahr 2012 benötigen 8655 Menschen in Österreich eine Nierenersatztherapie. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit einer Nierenersatztherapie liegt bei 20 % pro Jahr. Eine mögliche Ursache könnte eine vermehrte Einschwemmung von bakteriellen Produkten aufgrund einer erhöhten Darmpermeabilität sein, die durch oxidativen Stress zu einer gestörten Immunfunktion und erhöhter Infektionsneigung führt. Wir untersuchten, ob sich eine Nierentransplantation (NTX) im Vergleich zur Hämodialyse (HD) positiv auf Parameter der Neutrophilenfunktion, des oxidativen Stress sowie Entzündungsmarker und Darmpermeabilität auswirkt.

Methoden Es wurden HD-Patienten (n = 32) und Patienten nach NTX (n = 67) sowie gesunde Kontrollen (Ctrl, n = 36) untersucht. Die Neutrophilenfunktion wurde mittels Flowzytometrie analysiert, „Advanced Oxidation Protein Products“ (AOPP; Marker für oxidativen Stress) wurden photometrisch bestimmt. Als Entzündungsmarker wurden C-reaktives Protein (CRP) durch Immunturbidimetrie, Lipopolysaccharid-Bindeprotein (LBP) und lösliches (s)CD14 mittels ELISA bestimmt. Diamino-Oxidase (DAO; Marker für Darmpermeabilität) wurde mittels ELISA bestimmt.

Ergebnisse (Tab. 3) Die Phagozytosekapazität der Neutrophilen war in der HD-Gruppe signifikant niedriger verglichen zu Ctrl und normalisierte sich nach NTX wieder. Die Burstkapazität der neutrophilen Granulozyten war bei den Patienten verglichen zu den Ctrl minimal erniedrigt. AOPPs waren in beiden Patientengruppen im Vergleich zu Ctrl signifikant erhöht, allerdings nach NTX deutlich geringer als unter HD. DAO-Werte waren bei Patienten signifikant höher als in den Ctrl. So war auch CRP, LBP und sCD14 in beiden Patientengruppen verglichen zur Ctrl-Gruppe signifikant erhöht. sCD14 war allerdings nach NTX signifikant niedriger als bei HD.

Schlussfolgerung Unsere Studie deutet darauf hin, dass die Einschränkung in der Phagozytosefunktion der Neutrophilen unter HD, die möglicherweise für ein erhöhtes Infektionsrisiko verantwortlich ist, nach NTX wieder reversibel ist. Ebenso weisen Patienten nach NTX deutlich weniger oxidativen Stress auf. Die Darmpermeabilität, CRP und LBP blieben nach NTX unverändert hoch, während sich sCD14 nach NTX verbesserten. Zusammenfassend sind nach NTX Surrogat-Parameter für die unter HD eingeschränkte Neutrophilen-Phagozytose, oxidativen Stress und Einschwemmung bakterieller Produkte teilweise reversibel.

Biomarker im Harn von Patienten mit akutem Nierenversagen

S. Pajenda¹, Z. Genc¹, D. Cejka¹, H. Regele², S. Roka³, K. Mechtler⁴, L. Wagner¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Nephrologie und Dialyse, ²Klinisches Institut für Pathologie, ³Universitätsklinik für Chirurgie, ⁴ProtChem Facility, IMP-IMBA Research Institute of Molecular Pathology

Hintergrund Das akute Nierenversagen verläuft zumeist klinisch stumm und zu einem Zeitpunkt, an dem derzeit keine laborchemisch messbaren Parameter in der klinischen Routine verfügbar sind. Es wäre dies aber ein Stadium, in dem therapeutische Maßnahmen möglicherweise noch eine Bedeutung für das klinische Outcome hätten. Der Anstieg des S-Kreatinins ist nur ein später Indikator für jene Schädigung, die sich in den 24 Stunden vorher an den Nephronen abgespielt hat.

Methoden Von Patienten an der Intensivstation mit Zeichen von Sepsis wurde in 24-Stunden-Intervallen Katheterharn gewonnen. Nach Zentrifugation und Kryopreservation wurden Proteinanalysen mit 96 Well-Dot-Blot-Messungen erhoben. Es wurden 5 Proteine (DDRGI1, Prominin1, Neprilysin, Sox2 und MAPT) mit spezifischen Antikörpern getestet und mittels Densitometrie die relative Konzentration dieser Proteine mit dem Serumkreatinin verglichen. Zugleich wurde auch mittels Nephrocheck TIMP-2 und IGFBP-7 bestimmt. Die Harnanalyse wurde von den Patienten an 4–6 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt.

Ergebnisse Neprilysin, welches eine hohe Expression im proximalen Nierentubulus aufweist, findet sich noch vor dem Anstieg des Serumkreatinins im Harn und scheint in der Phase der Regeneration der Nierenfunktion wiederum abzufallen. Zusätzlich wurden in verschiedenen klinischen Settings die Werte von TIMP-2 und IGFBP-7 mittels Nephrocheck gemessen. Auch dies scheint in sehr früher Phase der Nierenschädigung ein guter Indikator zu sein.

Schlussfolgerung Klinisch diagnostisch scheinen diese Indikatoren hilfreich; die Bedeutung dieser Markerproteine für therapeutische Interventionen muss jedoch noch offen bleiben.

High intradialytic calcium burden results from standard dialysate calcium concentrations and is independently associated with gender and LDL levels

M. Pirklbauer, G. Mayer

Department of Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Medical University Innsbruck

Currently most hemodialysis (HD) patients are treated with a dialysate calcium concentration (dCa) of 1.25 mmol/l. In this setting, intradialytic calcium mass balance (CaMB) is expected to be close to neutral. However, this assumption is based on the stability of serum calcium (Ca) levels. We evaluated intradialytic CaMB in chronic HD patients to account for possible Ca storage in acutely accessible buffers.

Dialysate-sided CaMB was measured during 2 HD sessions in chronic HD patients (10 patients using 1,25 mmol/l dCa and 28 patients using 1,75 mmol/l dCa). Change in extracellular fluid Ca (ΔCaECF) and $\Delta\text{CaECF}/\text{CaMB}$ (reflecting Ca buffer capacity) were calculated. Measurements were based on ionized Ca concentrations.

Prescribed dCa values significantly differed from measured precapillary dCa ($1,09 \pm 0,04$ and $1,45 \pm 0,05$ vs. 1,25 and 1,75 dCa, respectively), the difference being mostly explained by a linear influence of HCO_3 levels on dCa. Consequently, individual pre- to postcapillary HCO_3 decline (leading to a diffusion-independent postcapillary dCa increase) was considered for dialysate-sided CaMB calculations: CaMB was invariably positive for both 1,25 and 1,75 dCa, with a median of 465 and 721 mg/HD, respectively. At both dCa used, CaMB showed inter-individual differences, which were highest in the first 30 min of HD and determined by the dialysate to blood Ca gradient. $\text{CaMB} - \Delta\text{CaECF}$ was consistently positive with a median of 425 mg at 1,25 dCa and 539 mg at 1,75 dCa. Acute Ca buffer capacity was 97 % and 80 % (median at 1,25 and 1,75 dCa). Using 1,75 dCa, CaMB significantly correlated with ΔCaECF ($r = 0,69$, $p < 0,01$) and predialysis Ca gradient ($r = 0,59$, $p < 0,01$) but not with Ca buffer capacity. Multivariate regression analysis showed significant association of CaMB with LDL levels ($\beta = 0,497$, $p < 0,003$) and male sex ($\beta = 0,382$, $p < 0,017$) and of Ca buffer capacity (at 30 min) with LDL levels ($\beta = -0,544$, $p < 0,000$).

Our studies of intradialytic Ca kinetic reveal high Ca burden with standard dCa and demonstrate an independent association with gender and LDL levels. The results also provide strong evidence for the existence of a rapidly accessible Ca storage pool that counteracts acute Ca deviations.

Diagnostischer Wert von neutrophilem Gelatinase-assoziiertem Lipocalin (NGAL) in der Früherkennung der Kontrastmittelnephropathie bei Hochrisikopatienten nach intraarterieller Angiographie – Ergebnisse der ANTI-CIN-Studie

W. Ribitsch¹, G. Schilcher¹, F. Quehenberger², S. Pilz³, R. H. Portugaller⁴, M. Truschnig-Wilders⁵, R. Zweiker⁶, M. Brodmann⁷, A. Rosenkranz¹, J. Horina¹

¹Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin,

²Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, ³Klinische

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere

Medizin, ⁴Klinische Abteilung für Vaskuläre und Interventionelle Radiologie,

Universitätsklinik für Radiologie, ⁵Klinisches Institut für Medizinische und

Chemische Labordiagnostik, ⁶Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitäts-

klinik für Innere Medizin, ⁷Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Hintergrund Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko, nach einer intraarteriellen Kontrastmittelgabe eine Kontrastmittelnephropathie (KMN) zu entwickeln. Folgende Fragen sollten durch die vorliegende Studie geprüft werden: 1) Er-

möglicht die Bestimmung von Harn-NGAL (uNGAL) wenige Stunden nach einer intraarteriellen Angiographie die Früherkennung einer KMN? 2) Kann bei einem Anstieg von uNGAL durch frühzeitige intravenöse Flüssigkeitsgabe die Entwicklung einer KMN verhindert werden?

Methoden Wir führten eine prospektive, randomisierte Studie an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 70$ ml/min) und intraarterieller Angiographie durch (clinicaltrials.gov NCT01292317). Alle Patienten erhielten präinterventionell standardisiert 12 ml/kg KG Natriumchlorid 0,9 %. Am Tag vor sowie 4–6 Stunden nach Applikation des jodhaltigen KM (Iomeron, Bracco-Eisai Co., Japan) wurde uNGAL (ARCHITECT NGAL Test, Abbott Laboratories, USA) bestimmt. Bei signifikantem Anstieg von uNGAL, definiert als uNGAL > 150 ng/ml bei Ausgangswert < 75 ng/ml oder Verdopplung bei Ausgangswert > 75 ng/ml, erfolgte eine Randomisierung in zwei Gruppen. Gruppe A erhielt intravenös 3–4 ml/kg KG/h Natriumchlorid 0,9 % für 6 Std, Gruppe B erhielt keine zusätzliche intravenöse Volumengabe. Die orale Flüssigkeitszufuhr wurde in beiden Gruppen nicht limitiert. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer KMN, definiert als ≥ 25 % Anstieg von Serum-Kreatinin 24h bzw. 48h nach KM-Gabe gegenüber dem Ausgangswert.

Ergebnisse Es nahmen 617 (287 Frauen) Patienten mit einer durchschnittlichen eGFR von $48,7 \pm 12,7$ ml/min an der Studie teil. Bei zehn Patienten (1,62 %) stieg uNGAL signifikant von 84 ng/ml ($47–226$ ng/ml) am Tag -1 auf 423 ng/ml ($189–1121$ ng/ml) 4–6 Stunden nach Angiographie an. Die Inzidenz der KMN betrug 9,4 % (58 Patienten) in der gesamten Kohorte und 10 % (1 Patient) in der Gruppe mit signifikantem uNGAL-Anstieg. Das entspricht einer Spezifität von 0,98 und einer Sensitivität von 0,017 von uNGAL in der Diagnose einer KMN.

Schlussfolgerungen Bei renalen Hochrisikopatienten ist die Bestimmung von uNGAL wenige Stunden nach intraarterieller KM-Gabe für eine Früherkennung der KMN nicht geeignet. Ursächlich dafür könnte die veränderte Kinetik von uNGAL bei eingeschränkter Nierenfunktion sein.

Langzeitverlauf der nephrotoxischen Serumnephritis

C. Schabüttl^{1,2}, A. H. Kirsch¹, K. Artinger¹, I. Aringer¹, A. Rosenkranz¹, P. Eller², K. Eller¹

¹Klinische Abteilung für Nephrologie, ²Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Einleitung Die experimentelle Glomerulonephritis ist ein Mausmodell einer Immunkomplexnephritis und hat Ähnlichkeit mit der im Menschen auftretenden Goodpasture-Nephritis. Die Infiltration von T- und B-Zellen, Makrophagen, dendritischen Zellen und neutrophilen Granulozyten in die Niere sowie die proinflammatorische Wirkung von Th1- und Th17-Zellen sind bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurde der Langzeitverlauf der nephrotoxischen Serumnephritis untersucht.

Methoden C57BL/6J-Mäuse wurden immunisiert und nach 3 Tagen mit anti-glomerulärem Basalmembran-Serum i.v. injiziert. Es wurden 5 Zeitpunkte analysiert: Tag 3, Woche 2, 4, 8 und 20.

Ergebnisse Es zeigte sich erwartungsgemäß eine progressive Glomerulosklerose. Außerdem entwickelte sich eine progressive Fibrose, welche sich initial v.a. im Kortex fand und im weiteren Verlauf alle Nephronsegmente und auch das Mark betraf. Im Blutbild fand sich eine schon früh auftretende reaktive Thrombozytose, welche bis zum Monat 5 erhöht blieb. Im roten Blutbild fanden sich schon früh Zeichen einer renalen Anämie, welche ebenfalls bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nachweisbar war. Der zirkulierende autologe IgG-Titer erreichte an Tag 14 einen Höhepunkt, um zum Ende der Beobachtung wieder Ausgangsspiegel zu erreichen. Durchflusszytometrisch fand sich ein deutlicher Anstieg von CD4+ wie auch CD8+ Zellen in der Niere in der Woche 20. Dies spiegelte sich auch in den mikroskopisch beobachteten dichten CD4+ T-Zell-Infiltraten wider.

Diskussion Aus humanen Daten ist bekannt, dass es im Langzeitverlauf autoimmun-bedingter inflammatorischer Nierenerkrankungen zur Ausbildung von tertiären lymphatischen Organen (TLO) kommen kann. In unserem Modell fand sich trotz einer nachlassen-



Einfach **3-fach**

Stark in der Wirkung¹
Schutz für die Organe²⁻⁴
Schnell zum Zielblutdruck⁵



Die Kombinationstherapie für Hypertoniker.

Fachkurzinformation siehe Seite 142

1 Calhoun et al. Adv ther 2009;26(11):1012-1023. 2 Julius et al. Lancet 2004; 363:2022-31. 3 Pfeffer et al. N Engl J Med 2003;349:1983-906. 4 Cohn et al. N Engl J Med 2001; 345:1667-7. 5 Destro et al., Adv Ther 2005;22(1) 32-43.
Datum der Erstellung: 07/2014, AT1407231030

den humoralen Entzündung ab der zweiten Beobachtungswoche eine weiter zunehmende, lymphozytär geprägte Infiltration, bei konstant stark ausgeprägter monozytärer Komponente. Die mögliche Bildung solcher TLO soll durch Untersuchung der Lymphkapillarbildung im Langzeitverlauf der GN weiter nachgewiesen werden.

Der Effekt von Paricalcitol i.v. auf Herzerkrankungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5: Eine Post-Marketing-Beobachtungsstudie über zwei Jahre

I. Weisz

AbbVie GmbH Wien, Österreich

Hintergrund Eine häufige Komplikation bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) ist der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT). sHPT ist durch eine Erhöhung des Kalziumspiegels (Ca) und des intakten Parathormons (iPTH) gekennzeichnet. Das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen als auch die Progression des Krankheitsbildes der CKD stehen im Zusammenhang mit der Erhöhung der Kalzium-, iPTH- und Phosphor-Werte im Blutserum. Ziel dieser Studie ist festzustellen, welcher Prozentsatz der Kohorte unter Paricalcitol-i.v.-Therapie die iPTH-Zielrange (150–300 pg/mL) gemäß K/KOQI-Guideline (Kidney Disease Quality Outcome Initiative) erreicht. Sekundärziele waren die Beobachtung von kardialen Ereignissen, Auswirkungen auf die Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie und die Hospitalisierungsrate.

Methode Die multizentrische, nicht-interventionelle Studie wurde an 12 Zentren in Österreich durchgeführt. Dialysepatienten mit kardialer Begleiterkrankung, definiert gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), und einem Mindestalter von 18 Jahren wurden nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen. Sie wurden über einen Zeitraum von maximal 24 Monaten mit Paricalcitol i.v. therapiert und im Zuge von 6 Visiten beobachtet. Die Ergebnisse wurden anhand der ITT- (intention-to-treat-) Methode deskriptiv analysiert.

Ergebnisse Von den 67 analysierten Patienten erreichten 70,1 % (n = 47) bei mindestens einer Visite die iPTH-Zielrange. Achtundzwanzig Patienten (43,1 %; n = 65) erreichten bei Visite 2 eine iPTH-Reduktion von mindestens 30 %. 65,4 % (17; n = 26) erreichten die Zielrange bei Visite 6. Von 64 Hospitalisierungen waren 20 (31,3 %) durch kardiale Ereignisse bedingt und betrafen 10 Patienten. Acht Patienten (11,9 %) verzeichneten eine Progression der kardialen Erkrankung. Nur 2 Patienten (3 %) zeigten eine Episode der Hyperkalzämie, während bei 35 Patienten (52,2 %) im Laufe der Studie mindestens einmal eine Hyperphosphatämie auftrat.

Schlussfolgerung Paricalcitol i.v. wurde generell gut toleriert. Aufgrund der Spezifika des Patientenkollektivs war eine hohe Drop-out-Rate zu verzeichnen. Bei 26 Patienten konnten alle 6 Visiten analysiert werden. Der iPTH-Zielwert wurde von 70,1 % der Patienten mindestens zu einer Visite erreicht. Eine Stabilisierung des Wertes erwies sich als problematisch. Die Hospitalisierungsrate als auch die Hyperphosphatämie war konsistent mit Ergebnissen aus vorangegangenen Studien, demgegenüber die Hyperkalzämie nur zweimalig oder geringer auftrat. Acht Patienten (11,9 %) zeigten eine Progression der Herzerkrankung.

Belastungsinduzierte akute Nierenschädigung als Erstmanifestation einer hereditären renalen Hypourikämie infolge einer neuen Mutation im SLC2A9-Gen

M. Windpessl¹, L. Wimmer¹, R. Koplmüller¹, F. C. Prischl¹, E. M. Seiringer¹, F. Eitelberger², H. Regele³, M. Wallner¹

¹Abteilung für Innere Medizin IV und ²Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinikum Wels-Grieskirchen, ³Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

Hintergrund Der Harnsäurerücktransport im proximalen Tubulussystem der Niere wird durch zwei verschiedene Transportproteine gewährleistet. Neben dem durch das SLC22A12-Gen kodierten Urat-Austauscher 1 (URAT1) wurde rezent der Glukose-Transporter

ter 9 (GLUT9, kodiert durch das SLC2A9-Gen) als weiterer wichtiger Regulator des Harnsäurestoffwechsels beschrieben. Loss-of-function-Mutationen führen zur hereditären renalen Hypourikämie (rHU). Wir berichten von einem Kaukasier, bei dem eine belastungsinduzierte akute Nierenschädigung auf eine neue, homozygote Mutation im SLC2A9-Gen zurückgeführt werden konnte.

Kasuistik Ein 16-jähriger junger Mann wurde wegen akut aufgetretener beidseitiger Flankenschmerzen an der Kinderambulanz vorgestellt. Der Harnbefund und die Ultraschalluntersuchung waren unauffällig. Laborchemisch fand sich jedoch das Bild einer akuten Nierenschädigung (Serum-Kreatinin 2,1 mg/dl), weshalb der Patient an die Nephrologie transferiert wurde. Es lag keine Medikamenten- oder Toxinexposition vor. Er betrieb regelmäßiges Hanteltraining. Nachdem die Nierenwerte im Verlauf weiter anstiegen (Kreatinin-Gipfel 4,4 mg/dl), wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung zeigte eine Tubulusnekrose, aber keine Harnsäurekristalle. Die Nierenfunktion normalisierte sich über die nächsten Tage spontan. Bei Durchsicht der Krankengeschichte stachen chronisch verminderte Harnsäurewerte ins Auge (durchwegs unter 0,3 mg/dl). Unter der Annahme einer hereditären rHU wurde eine genetische Abklärung veranlasst.

Ergebnis In der molekulargenetischen Analyse wurde eine homozygote, nicht vorbeschriebene Missense-Mutation im SLC2A9-Gen (Chromosom 4, Exon 6) beschrieben und somit die Diagnose einer familiären renalen Hypourikämie Typ 2 bestätigt.

Schlussfolgerung Die rHU ist eine seltene angeborene Störung des Harnsäuremetabolismus, die durch niedrige Harnsäurewerte und eine erhöhte fraktionelle Harnsäureausscheidung charakterisiert ist. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Viele Patienten sind über lange Zeit asymptomatisch, es besteht jedoch eine Prädisposition für die Entwicklung von Uratsteinen. Die schwerwiegendste Komplikation stellt das belastungsinduzierte akute Nierenversagen (ANV) dar. Pathophysiologisch werden eine ischämische Nierenschädigung infolge fehlender antioxidativer Harnsäurewirkung im Plasma oder direkte toxische Effekte Urat-gekoppelter Anionen auf den Tubulus diskutiert. Präventiv wird neben Zurückhaltung bei sportlichen Aktivitäten eine Behandlung mit Allopurinol empfohlen, um durch Senkung der Harnsäureproduktion die Tubulusexposition zu verringern. Aufgrund der guten Prognose des ANVs kann eine Nierenbiopsie vermieden werden. Das Screening von Angehörigen wird empfohlen.

Effektivität und Sicherheit einer körpertgewichtsadaptierten oralen Cholecalciferolsubstitution bei prävalenten Dialysepatienten mit manifester Vitamin D3-Defizienz

E. Zittl^{1,2}, H. Sprenger-Mähr^{1,2}, M. Mündle¹, K. Lhotta^{1,2}

¹Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, ²Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch

Hintergrund Die Prävalenz einer manifesten Vitamin D3-Defizienz (25(OH)D3-Spiegel < 20 ng/ml) unter Dialysepatienten ist hoch. Aktuelle Therapierichtlinien empfehlen eine Substitution mit nativem Vitamin D, um eine 25(OH)D3-Konzentration ≥ 30 ng/ml zu erreichen. Klare Dosisempfehlungen hierfür fehlen. Ziel unserer Studie war es, die Effektivität und Sicherheit einer 6-monatigen körpertgewichtsadaptierten oralen Cholecalciferolsubstitution bei prävalenten Dialysepatienten mit manifester Vitamin D3-Defizienz zu untersuchen.

Methoden Alle prävalenten Dialysepatienten ohne vorausgegangene Cholecalciferolsubstitution mit einem 25(OH)D3-Spiegel < 20 ng/ml, Serumkalzium < 2,55 mmol/l und Serumphosphat < 2,50 mmol/l wurden in diese monozentrische Studie eingeschlossen. Hämodialysepatienten erhielten eine orale Cholecalciferolsubstitution in einer Dosis von 100 IE/kg KG (Oleovit-D3-Tropfen, Fresenius Kabi Austria) einmal pro Woche am Ende der ersten Wochendialyse, Peritonealdialysepatienten nahmen diese zuhause ein. Nach 6-monatiger Therapie (Juli–Dezember) erfolgte die neuerliche Bestimmung des 25(OH)D3-Spiegels. Kalzium und Phosphat wurden monatlich, intaktes Parathormon (iPTH) 3-monatlich bestimmt. Die

Wir haben die Sartane...

Kardiovaskuläre Prävention
von Hochrisikopatienten¹

Telmicard®

Telmisartan

Reduziert die Morbidität und Mortalität
bei Patienten mit Herzinsuffizienz
und LV syst. Dysfunktion²

Candeblo®

Candesartan Cilexetil

Ausgezeichnete Blutdrucksenkung
bei guter Verträglichkeit³

Valsax®

Valsartan

Schutz von Herz und Nieren über
die Blutdrucksenkung hinaus⁴

Irbepress®

Irbesartan



... Sie haben die Wahl

Servus Österreich!

GEROT  LANNACH

vorbestehende Begleitmedikation wie auch die Dialysatkalziumkonzentration blieben während der gesamten Studienphase unverändert.

Ergebnisse Insgesamt wurden 56 prävalente Dialysepatienten (29 Männer, 27 Frauen, 44 HD, 12 PD) mit einem mittleren Alter von 63 ± 18 Jahren und einem mittleren Körpergewicht von 76 ± 19 kg eingeschlossen, 51 schlossen die Studie ab. Die mittlere wöchentliche Cholecalciferoldosis lag bei 7603 ± 1855 IE. Die 25(OH)D₃-Ausgangskonzentration von $9,9 \pm 4,1$ ng/ml unterschied sich nicht von der ein Jahr vor Studienbeginn erhobenen 25(OH)D₃-Konzentration ($9,1 \pm 4,1$ ng/ml). Nach 6-monatiger Therapie fand sich ein signifikanter Anstieg der 25(OH)D₃-Konzentration von im Mittel $16,2 \pm 7,8$ ng/ml (184 %) auf $26,1 \pm 8,8$ ng/ml ($p < 0,001$). Bei 37 Patienten (73 %) konnte ein 25(OH)D₃-Spiegel > 20 ng/ml, bei 14 Patienten (27 %) ein Spiegel > 30 ng/ml erreicht werden. Die Cholecalciferolsubstitution hatte keinen Einfluss auf Serumkalzium ($2,22 \pm 0,17$ vs $2,20 \pm 0,16$ mmol/l, $p = 0,45$) und Serumphosphat ($1,73 \pm 0,43$ vs $1,85 \pm 0,48$ mmol/l, $p = 0,31$), zeigte jedoch einen Trend zur iPTH-Reduktion (Median (25., 75. Perzentile): 278 (193, 434) vs 351 (242, 490) pg/ml, $p = 0,082$). Während der Studie traten keine Nebenwirkungen durch die Cholecalciferolsubstitution auf.

Schlussfolgerung Eine körperlsgewichtsadaptierte Dosierung von 100 IE/kg Körpergewicht einmal pro Woche ermöglicht über 6 Monate eine effektive und sichere orale Cholecalciferolsubstitution bei prävalenten Dialysepatienten mit Vitamin D₃-Defizienz.

Langzeitprädiktoren für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz

E. Zitt^{1,2}, C. Pscheidt³, H. Concin³, R. Kramar⁵, K. Lhotta^{1,2}, G. Nage^{3,4}

¹Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, ²Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch, ³Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin, Bregenz, ⁴Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, ⁵Österreichisches Dialyse- und Transplantregister (ÖDTR)

Hintergrund Ziel dieser Analyse war es, in einer Längsschnittuntersuchung frühzeitig auftretende anthropometrische und metabolische Risikofaktoren für die Entstehung einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz zu identifizieren.

Methoden Im Rahmen des „Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program“ (VHM&PP) werden allen Einwohnern des Bundeslandes Vorarlberg ab dem 20. Lebensjahr regelmäßig Gesundheitsuntersuchungen (GU) angeboten. Von 1985 bis 2005 wurden von 185.342 Personen (99.881 Frauen, 85.460 Männer) Alter, Raucherstatus, Body-Mass-Index, Blutglukose, systolischer und diastolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, Triglyzeride und Gamma-GT prospektiv dokumentiert. Diese Daten wurden mit dem Österreichischen Dialyse- und Transplantregister (ÖDTR) verknüpft. Zur Risikoprädiktion wurden mit Cox-Regressions-Modellen Hazard Ratios (HR) berechnet und nach Zeitfenstern und renalen Grundliden stratifiziert.

Ergebnisse Bei der ersten GU betrug das mittlere Alter 41,6 Jahre. Während einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 17,5 Jahren trat bei 403 Patienten (158 Frauen, 245 Männer) eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz auf (24,1 % vaskuläre Nephropathie, 21,3 % diabetische Nephropathie, 8,9 % Zystennieren). In der multivariaten Analyse fanden sich folgende signifikante Langzeitrisikoprädiktoren: Alter (pro Jahr) HR 1,02 (95 %CI: 1,01–1,03), männliches Geschlecht 1,72 (1,36–2,16), Rauchen 1,33 (1,06–1,66), BMI (pro 1 kg/m²) 1,04 (1,01–1,06), Glukose (pro 1 mmol/l) 1,09 (1,05–1,12), systolischer Blutdruck (pro 5 mmHg) 1,10 (1,07–1,14), diastolischer Blutdruck (pro 5 mmHg) 1,09 (1,03–1,15), Triglyzeride (pro 1 mmol/l) 1,07 (1,02–1,13), Cholesterin (pro 1 mmol/l) 1,22 (1,13–1,32). Die geschlechtsspezifische Auswertung ergab bei Frauen signifikant erhöhte HRs für BMI, Glukose, systolischen und diastolischen Blutdruck, Cholesterin sowie GGT; bei Männern für Alter, Rauchen, Glukose, systolischen Blutdruck, Triglyzeride und Cholesterin. Die Zeitfensteranalysen (5-Jahres-Intervalle) wiesen Alter, männliches Geschlecht, BMI, Glukose, diastolischen Blutdruck sowie GGT als Langzeitprädiktoren nach über 15jähriger Verlaufsbeobachtung aus. Die Analysen stratifiziert nach renalen Grundliden beschrieben krankheitstypische Muster der metabolischen Faktoren.

Schlussfolgerung Diese Untersuchung zeigt, dass bestimmte anthropometrische und metabolische Faktoren bereits frühzeitig mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz vergesellschaftet sind. Dies gilt insbesondere für die vaskuläre und diabetische Nephropathie.

AUTORENINDEX

A	G	P	Sturmberger T. 116
Antlanger M. 118	Gasser S. 111	Pajenda S. 123	Suppan M. 116
Aringer I. 119	Gasser R. 112	Perl S. 114	
Artinger K. 119		Pirklbauer M. 124	V
	K		Veigl L. 117
B	Kellermair J. 112		Verheyen N. 117
Bilo G. 110	Kirsch A. H. 120	R	
Biesenbach P. 120	Königsbrügge O. 121	Ribitsch W. 124	W
Brussee H. 110	Kopecky C. 121, 122	Rohla M. 114	Weber T. 117
	Kovarik J. J. 122		Weisz I. 126
	Kronbichler A. 122	S	Windpressl M. 126
E		Saletu M. T. 115	
Eichinger M. 111	L	Sartori S. 115	Z
Friedl C. 120	Lang D. 113	Schabhüttl C. 124	Zitt E. 126, 128
	Lemesch S. 123	Snieder J. 115	Zweiker D. 118

Durch meine Brille: Müssen wir alles machen, was wir können?



J. Slany

Ich war mit meinem 5-jährigen Enkelsohn an einem heißen Sommertag unterwegs, als ich ihn fragte, ob er mit mir Eis essen gehen will. Keine Antwort. Also angestrengtes Nachdenken meinerseits. Nichthören war auszuschließen, er hört viel besser als ich, aber vielleicht tagträumt er gerade in fernen Feenwelten. Also Wiederholung: „Du, Maxi, wie wär's mit einem Eis?“ Antwort: „Ooopa, wie kannst du nur so was (höflich, wie der Kleine ist, entschlug er sich des *Epitheton ornans* „Saublödes“) fragen? – Natürlich will ich ein Eis“.

Ebenso müßig wie meine Frage nach dem Eis erscheint mir die im Titel gestellte: Da ist 1. zu allererst die Macht des Geldes, gefördert durch 2. die Begehrlichkeit der Patienten (als Verweigerer des Binnen-I erkläre ich hiermit, dass an allen passenden Stellen Weiblein wie Männlein gemeint sind) und 3. unsere Angst vor dem hinter jeder Ecke lauernnden Forensiker. 4. Außerdem können wir es uns weder im wörtlichen noch im übertragenen Sinn leisten, nicht auf dem letzten Stand der Diagnostik und Therapie zu brillieren.

Zu Punkt 1: Die jüngst durch einen Artikel im Lancet neu entflammte Diskussion zur Sinnhaftigkeit des routinemäßigen PSA-Screenings des Prostatakarzinoms: Richard Albin, der Entdecker des PSA 1970, hat eben ein Buch herausgebracht mit dem bezeichnenden Titel „The Great Prostate Hoax: How Big Medicine Hijacked the PSA Test and Caused a Public Health Disaster“ (Palgrave Macmillan, March 2014). Darin beklagt er, wie Pharma- und Medizinlobby PSA illegal massiv beworben und unzählige Millionen von Männern einschneidende Gesundheitsschäden als Folge unnötiger Behandlung beschert haben.

Zu 2. und 3: Umfassende Anamnese, eingehende physikalische Untersuchung, punktgenaue Laboruntersuchung und bildgebende Diagnostik oder gar Verzicht darauf waren gestern. Angeblich lassen sich 90–95 % aller Erkrankungen ohne technische/chemische Hilfsmittel diagnostizieren. Aber: Wie sicher ist dann diese Diagnose? Können wir mit einer 5-Sinnediagnostik, die nebenbei kaum dokumentierbar ist, vor dem Kadi bestehen? Na eben! Also auch noch so atypische Schmerzen im Brustraum und über 20 Jahre alt – ab zur Koro. Die Kardiologen sind zusammen mit ihrem Spitalserhalter und den Lokalpolitikern, die sich für den 50. Angiographietisch im Land stark gemacht haben, glücklich über jeden Fall, der die Auslastung ihres Arbeitsplatzes erhöht und dessen Unabdingbarkeit unterstreicht. Zumindest Koronarplaques hat nahezu jeder ab der Pubertät, wie spätestens seit dem Koreakrieg (aus Obduktionen getöteter Soldaten) bekannt ist. Findet sich keine höhergradige Stenose – na, umso besser für den Patienten. Notfalls lassen sich raue Konturen der Gefäßwand (Plaques!) mit einem Stent versiegeln, wie das ein promin-

Blutdruck
Ziel

Cenipres®

1 Tablette
24h-Wirkung

GPB GEN 137204

Fachkurzinformation siehe Seite 137

green box
kassen frei

Gebro Pharma

ter Schweizer Kardiologe propagiert hat. Man kann moderner-weise als nichtinvasives Vorspiel auch eine Koronar-CT oder – noch besser, weil teurer – eine MR-Koro veranlassen. Eine substanzielle Förderung ihrer Koro-Frequenz haben eben australische Kollegen beschrieben, geleitet von hochsensitiven Troponintests bei Patienten mit fraglichem akutem Koronarsyndrom. Die Ausbeute an Patienten mit interventionswürdigen Läsionen wurde allerdings damit nicht gesteigert. Das gegenüber der Vorperiode idente Outcome hingegen ließ annehmen, dass kritische Fälle auch vor dem neuen Test nicht übersehen wurden. Hoch lebe die hochsensitive „Troponinitis!“

Kommen wir nun zu den bedauernswerten Opfern einer Krebserkrankung: Operation, Bestrahlung und Chemotherapie sind für viele dieser Patienten lebensrettend oder zumindest verlängern. Leider gibt es indessen auch Fälle, wo all diese Maßnahmen zu spät kommen oder aus anderen Gründen voraussehbar frustan sind. Welcher Arzt darf es wagen, so einem Patienten zu sagen, dass es keine wirksame Therapie gibt? Oder ihm gar von einer voraussichtlich nutzlosen Chemotherapie abzuraten? Stirbt der Betroffene dann ohne Segnungen einer Chemotherapie 4 Wochen später an seinem Leiden, kann der behandelnde Arzt von Glück sprechen, wenn er nicht von den Hinterbliebenen geklagt wird. Stirbt der Patient nach 4 Wochen wegen oder trotz Chemotherapie, so hat er eben seinen tapferen Kampf gegen den Krebs verloren. Der Kampf bestand möglicherweise vor allem aus dem Erdulden der Nebenwirkungen der Behandlung. Handelte es sich beim Verstorbenen um Prominenz, ist der behandelnde Spezialist nicht verlegen, seine Betroffenheit medial zur Schau zu stellen.

Hatte zu Zeiten meiner ärztliche Jugendtage ein Patient Rückenschmerzen, konnte man sicher sein, dass er nicht eher locker ließ, bis ein Wirbelsäulenröntgen angefertigt wurde. Er war hoch befriedigt, wenn – wie in nahezu 100 % aller Fälle – irgendeine auch nur geringfügige Haltungsanomalie oder Abweichung von der Idealform der Wirbelsäule ihm sei-

ne Schmerzen plausibel machte. Heute reicht das längst nicht mehr. MR ist unabdingbar, am besten nach einem Röntgen und einer CT, die – auch wieder in fast 100 % der Fälle – irgendetwas Verdächtiges zeigen. Konsequenz? Wir sind „up-to-date“ und haben garantiert nichts übersehen. Allenfalls das Kreuzschmerzen verursachende Aortenaneurysma. Mit etwas Geschick lässt sich an der Wirbelsäule etwas operieren. Kennen Sie auch diese medizinischen Nestbeschmutzer, die behaupten, 90 % aller Wirbelsäulenoperationen seien überflüssig, Pilates hätte es auch getan? Erfreulicherweise ist der Wirkungsgrad solcher Querulanten, selbst wenn sie Bücher schreiben, gering. Übrigens: Haben Sie unter Ihren über 70-jährigen Bekannten noch welche, die weder ein künstliches Knie noch eine Hüfte aus Titan stolz ihr Eigen nennen? Ok, ich verstehe, nicht alle haben eine Privatversicherung.

Die Liste der nahezu zwanghaften Überaktivitäten ließe sich buchfüllend verlängern. Ich will es mir aber nicht mit sämtlichen Kollegen verscherzen – wer weiß, vielleicht brauche ich auch einmal einen Urologen oder Augenarzt. Die moderne Medizin hat – völlig unbestritten – großartige Fortschritte gemacht. Genau das verursacht unser heutiges Dilemma. Auch wenn wir vermuten oder sogar fürchten, dass eine Diagnostik oder Therapie in einem speziellen Fall nichts nützen, vielleicht sogar schaden wird, dürfen wir sie vorenthalten? Wenn wir alles durchziehen, wähen wir uns jedenfalls auf der sicheren Seite. Eines ist sicher, von der Gnadenlosigkeit der modernen Medizin profitieren alle, beginnend von der Industrie, über die Ärzte- und Apothekerschaft, die marode Finanz und *last not least* immer wieder die Patienten.

Korrespondenzadresse:

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 127

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 150 mg enthält 150 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbespress 300 mg enthält 300 mg Irbesartan. **Bestandteile:** Tablettentkern: Cellactose 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. **Bestandteile:** Tablettentkern: Cellactose 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

Hypertension News-Screen

P. Fitscha

■ Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients

Schein ASO, Kerkhoff AC, Coronel CC, Plentz RDM, Sbruzzi G. *J Hypertens* 2014; 32: 1762–73.

Abstract

Background: Obstructive sleep apnea (OSA) may lead to the development of hypertension and therapy with continuous positive airway pressure (CPAP) can promote reduction in blood pressure.

Objective: The objective of this study is to review systematically the effects of CPAP on blood pressure in patients with OSA.

Methods: The search was conducted in the following databases, from their beginning until February 2013: MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL, Lilacs and PEDro. In addition, a manual search was performed on references of published studies. Randomized clinical trials (RCTs) that used CPAP compared with placebo CPAP or subtherapeutic CPAP for treatment of patients with OSA and that evaluated office systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and 24-h ambulatory blood pressure were selected.

Results: Sixteen RCTs were included among 3409 publications, totaling 1166 patients. The use of CPAP resulted in reductions in office SBP [-3.20 mmHg; 95% confidence interval (CI) -4.67 to -1.72] and DBP (-2.87 mmHg; 95%CI -5.18 to -0.55); in night-time SBP (-4.92 mmHg; 95%CI -8.70 to -1.14); in mean 24-h blood pressure (-3.56 mmHg; 95%CI -6.79 to -0.33), mean night-time blood pressure (-2.56 mmHg; 95%CI -4.43 to -0.68) and 24-h DBP (-3.46 mmHg; 95%CI -6.75 to -0.17). However, no significant change was observed in daytime SBP (-0.74 mmHg; 95%CI -3.90 to 2.41) and daytime DBP (-1.86 mmHg; 95%CI -4.55 to 0.83).

Conclusion: Treatment with CPAP promoted significantly but small reductions in blood pressure in individuals with OSA. Further studies should be performed to evaluate the effects of long-term CPAP and the impact on cardiovascular risk.

Hypertonie führen und ist mit einer erhöhten kardiovaskulären und Gesamtmortalität assoziiert. Die kontinuierliche positive Überdruckbeatmung (CPAP) kann zu einer Blutdrucksenkung führen. Über die Höhe der Blutdrucksenkung gibt es in der Literatur verschiedene Angaben.

Ziel der vorliegenden Metaanalyse ist, den Effekt der CPAP-Therapie auf den Blutdruck bei Patienten mit OSA zu untersuchen. Von 3409 Publikationen wurden 16 (1166 Patienten) randomisierte Studien (Vergleichsgruppe Placebo oder subtherapeutische CPAP-Therapie) ausgewertet.

Unter der CPAP-Therapie wurde der Sprechstundenblutdruck signifikant (systolisch -3,2 mmHg, diastolisch -2,9 mmHg) gesenkt. Der nächtliche systolische Blutdruck wurde signifikant um 4,9 mmHg, der nächtliche Mitteldruck um 2,6 mmHg, der Tagesmitteldruck um 3,6 mmHg reduziert. Die Blutdrucksenkung während des Tages war nicht signifikant.

Diese Metaanalyse ist wie andere auch hinsichtlich der Höhe der Blutdrucksenkung enttäuschend. Ein Problem ist die mäßige Qualität der vorliegenden Studien. Alle Untersuchungen sind kurz (meistens über 6 Wochen), die Dropout-Raten relativ hoch und der Einfluss der begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren unklar. Bemerkenswert ist der Befund, dass die CPAP-Therapie bei Patienten mit mittelschwerer OSA einen größeren Effekt als bei schwerer OSA bewirkt. Möglicherweise braucht es eine längere Therapiedauer, um bei Patienten mit schwerer OSA den Blutdruck stärker zu senken. Es ist aber auch denkbar, dass diese Patienten bereits schwerere Organschäden haben, die nicht mehr reversibel sind.

Der dominante Effekt der CPAP-Therapie findet sich in der Nacht, was nicht überrascht, da die OSA zu Hypoxie mit Erhöhung der Sympathikusaktivität führt. Eine günstige Beeinflussung der Prognose ist zu erwarten, da der nächtliche Blutdruck mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert ist.

Offen bleibt, ob es einen unterschiedlichen blutdrucksenkenden Effekt der CPAP-Therapie auf die verschiedenen Schweregrade der Hypertonie (hochnormal bis schwer) gibt – bei der therapieresistenten Hypertonie wurde ein systolischer Abfall von 10 mmHg beobachtet – und welchen Einfluss eine länger Behandlungsdauer (1 Jahr) auf den Blutdruck hat.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Fitscha
Facharzt für Innere Medizin
A-1090 Wien, Nußdorfer Straße 60/5
E-Mail: p.fitscha@aon.at

Blutdrucksenkung bei OSAS durch CPAP enttäuschend

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist durch repetitive Episoden von kompletten oder partiellen Obstruktionen der oberen Luftwege während des Schlafs gekennzeichnet. Sie kann zur

Hypertension News-Screen

T. Weber

■ Carotid-femoral pulse wave velocity in the elderly

Zhang Y, et al. *J Hypertens* 2014; 32: 1572–6.

Abstract

Predictive value of arterial stiffness in cardiovascular disease has been recognized for many decades. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), as a noninvasive measurement, has been recommended as a gold standard of arterial stiffness, and we believe that this surrogate of arterial stiffness has been refined to the point that its utility in routine clinical practice need to be recommended. Considering the worldwide aging population and aging itself as a major cause of arterial stiffness, we would focus in this article, from a practical point of view, on cfPWV in the elderly, and review the current knowledge on the effect of arterial aging on cfPWV measurements, as well as the significance of its clinical application in the elderly.

Was bringt die Messung der Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit bei älteren Personen?

Die hypertensiologischen Fachgesellschaften – so auch die ÖGH – empfehlen die Messung der Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit („cf pulse-wave velocity“ [cfPWV]) im Rahmen der Suche nach asymptomatischen Organschäden und somit zur Risikostratifizierung. Zhang und Kollegen geben in dieser Arbeit einen Überblick über pathophysiologische Grundlagen, prognostische Bedeutung und einige spezielle Krankheitsbilder und ihren Zusammenhang zur cfPWV.

Als Arteriosklerose bezeichnet man die – im Wesentlichen alters- und blutdruckabhängigen – Veränderungen der extrazellulären Matrix der arteriellen Gefäßwand (Degeneration des Elastins, Zunahme des Kollagens). Diese sind in der Aorta im Vergleich zu muskulären Arterien stärker ausgeprägt und bewirken eine verminderte Dehnbarkeit, somit größere Steifigkeit. Während die Dehnbarkeit nicht ganz einfach messbar ist, kann die PWV mit kommerziell erhältlichen Instrumenten leicht quantifiziert werden (Wegstrecke zwischen zwei Messpunkten dividiert durch die Zeitdifferenz), wobei eine größere Steifigkeit eine höhere PWV bedeutet. Da die relevanten Veränderungen in der Aorta auftreten und diese ideal zwischen zwei leicht erreichbaren Messpunkten (A. carotis und A. femoralis) liegt, die Messung daher in großem Stil in zahlreichen Studien durchgeführt werden konnte und diese Studien positive Ergebnisse zeigten, hat man die cfPWV zum „Goldstandard“ der arteriellen Gefäßsteifigkeit erwählt. Welche Anteile der Aorta am stärksten altern, ist wegen divergierender MRI-Studien umstritten, für die Messung der cfPWV im Alltag aber nicht relevant. Referenzwerte für die cfPWV sind aufgrund eines großen gemeinschaftlichen Projekts verfügbar, ebenso wie eine Standardisierung verschiedener prozeduraler und technischer Aspekte (z. B. wie sollte die Wegstrecke gemessen werden).

In einer rezenten Metaanalyse auf Basis von mehr als 17.000 individuellen Patienten [Ben Shlomo et al., JACC 2013] konnte der prognostische Nutzen der cfPWV-Messung eindrücklich bestätigt werden; die cfPWV erlaubt eine zusätzliche prognostische Einschätzung, auch wenn Alter, Blutdruck und die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren berücksichtigt werden. Der Zusatznutzen ist allerdings bei den unter 60jährigen deutlich größer als bei den über 70jährigen. Bei Betrachtung einzelner Studien zeigt sich, dass die cfPWV bei Studien mit Patienten mit einem Durchschnittsalter von knapp 75 Jahren prognostisch signifikant bleibt. Bei sehr alten Bewohnern von Alters- und Pflegeheimen (mittl. Alter 88 Jahre) ohne schwere Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens und ohne schwere Demenz ist die cfPWV dagegen nicht mehr mit der Prognose assoziiert (wohl aber die Pulsdruckamplifikation). Eine mögliche Ursache dieses Phänomens könnte sein, dass in sehr hohem Alter alle Menschen eine steife Aorta (hohe cfPWV) haben, d.h. dass andere Einflussfaktoren im Vergleich zum Alter bedeutungslos werden. Bei Personen in mittlerem Alter könnten dagegen andere Ursachen eine hohe cfPWV (und damit eine schlechte Prognose) bewirken, im Sinne eines EVA- („early vascular aging“) Syndroms. Eine andere Erklärung wäre ein „healthy survivor effect“, d.h. dass Personen mit pathologisch steifer Aorta gar kein so hohes Alter erreichen.

Ein interessanter Aspekt ist der Zusammenhang zwischen cfPWV und Orthostase. Die orthostatische Hypotension ist ja nicht nur symptomatisch bedeutsam und für die Compliance mit antihypertensiver Medikation möglicherweise problematisch, sondern auch prognostisch relevant. Bei Personen mittleren Alters besteht ein klarer Zusammenhang mit der cfPWV, nicht aber bei sehr alten Heimbewohnern. Die Ursache dafür ist unklar.

Aufgrund der Zunahme der Demenzerkrankungen weltweit ist der Zusammenhang zwischen Gefäßsteifigkeit (cfPWV) und kognitiver Funktion bemerkenswert. Als Mechanismus der besonderen Empfindlichkeit des Gehirns wird diskutiert, dass die zerebrale Durchblutung auch unter Ruhebedingungen hoch sein muss und daher die Hirngefäße der pulsartigen Belastung nur geringen Widerstand entgegensetzen können. Mit höherer Gefäßsteifigkeit steigen ja die Druck- und Flusspulsationen in der Aorta, und diese Energie wird am Beginn der Karotiden nur zu einem geringen Teil reflektiert und zum Großteil ins Gehirn fortgeleitet („pulse-wave encephalopathy“). Dem entsprechend finden sich in zahlreichen Studien Zusammenhänge zwischen cfPWV und subkortikaler Enzephalopathie, Mikroblutungen, kognitiver Einschränkung, vaskulärer und auch Alzheimer-Demenz. Möglicherweise wäre in Zukunft eine Identifikation von Demenz-Gefährdeten mittels cfPWV-Messung denkbar.

Die therapeutischen Optionen bleiben derzeit noch hinter den diagnostischen Möglichkeiten zurück, insbesondere gibt es

derzeit keine Studien, die eine Verbesserung der cfPWV speziell bei geriatrischen Personen zeigen.

Leider werden in der ansonsten lesenswerten Übersicht zwei Aspekte nicht erwähnt: Erstens bestehen enge Zusammenhänge zwischen der Gefäßsteifigkeit und der „diastolischen Herzinsuffizienz“ (HFPEF – „heart failure with preserved ejection fraction“), die immerhin 50 % der Herzinsuffizienz-Fälle im Alter ausmacht. Zweitens gibt es neue Ansätze zur Abschätzung der aortalen PWV aus Pulskurven, die mittels Oberarm-Blutdruckmanschetten aufgezeichnet werden. Dies könnte wesentlich zur Vereinfachung der Messungen und somit zu ihrer Verbreitung in der klinischen Routine beitragen.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Thomas Weber

Kardiologische Abteilung

Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42

E-mail: thomas.weber3@liwest.at

Caduet®
Amlodipin / Atorvastatin
Die 2 in 1 Lösung

Eine Herzensangelegenheit.

Amlodipin und Atorvastatin: Zwei Klassiker zu umfassendem Schutz vereint.

Fachkurzinformation siehe Seite 140



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

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

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

1) Sever P et al; European Heart Journal 2006; 27: 2982-2988

2) Zamorano J et al; Integrated Blood Pressure Control 2011; 4: 55-71

Hypertension News-Screen

R. Zweiker

■ Added Predictive Value of Night-Time Blood Pressure Variability for Cardiovascular Events and Mortality: The Ambulatory Blood Pressure-International Study

Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y, Kario K, Ohkubo T, Pierdomenico SD, Schwartz JE, Wing L, Verdecchia P. *Hypertension* 2014; June 16. [Epub ahead of print].

Abstract

The association of ambulatory blood pressure (BP) variability with mortality and cardiovascular events is controversial. To investigate whether BP variability predicts cardiovascular events and mortality in hypertension, we analyzed 7112 untreated hypertensive participants (3996 men) aged 52 ± 15 years enrolled in 6 prospective studies. Median follow-up was 5.5 years. SD of night-time BP was positively associated with age, body mass index, smoking, diabetes mellitus, and average night-time BP (all $p < 0.001$). In a multivariable Cox model, night-time BP variability was an independent predictor of all-cause mortality (systolic, $p < 0.001$ /diastolic, $p < 0.0001$), cardiovascular mortality ($p = 0.008$ / < 0.0001), and cardiovascular events ($p < 0.001$ / < 0.0001). In contrast, daytime BP variability was not an independent predictor of outcomes in any model. In fully adjusted models, a night-time systolic BP SD of > 12.2 mmHg was associated with a 41% greater risk of cardiovascular events, a 55% greater risk of cardiovascular death, and a 59% increased risk of all-cause mortality compared with an SD of < 12.2 mmHg. The corresponding values for a diastolic BP SD of > 7.9 mmHg were 48%, 132%, and 77%. The addition of night-time BP variability to fully adjusted models had a significant impact on risk reclassification and integrated discrimination for all outcomes (relative integrated discrimination improvement for systolic BP variability: 9% cardiovascular events, 14.5% all-cause death, 8.5% cardiovascular death, and for diastolic BP variability: 10% cardiovascular events, 19.1% all-cause death, 23% cardiovascular death, all $p < 0.01$). Thus, addition of BP variability to models of long-term outcomes improved the ability to stratify appropriately patients with hypertension among risk categories defined by standard clinical and laboratory variables.

Nächtliche Blutdruckvariabilität – ein neuer Prognosemarker für Hypertoniker?

Unser Blutdruck ist eine sehr variable und schlecht reproduzierbare Größe, vor allem, wenn Momentaufnahmen wie einzelne Blutdruckmessungen zur Bestimmung herangezogen werden. Die Höhe des so gemessenen Blutdrucks lässt trotzdem Rückschlüsse auf das Ausmaß des Risikos für das Erleiden eines Ereignisses (kardio- oder zerebrovaskulär sowie Sterblichkeit) zu.

Diese seit Jahrzehnten bekannte Tatsache stammt initial aus den Datenanalysen von Lebensversicherungen, die damit entsprechende zukünftige Risiken besser einschätzen konnten. Nachteilig ist nur, dass diese Aussage zwar für größere Kollektive von Personen/Patienten, nicht aber für das individuelle Einzelschicksal mit hinreichender Genauigkeit möglich ist.

Die Weiterentwicklung der (medizinischen) Wissenschaften macht nunmehr immer genauere Risikoabschätzungen möglich. War es initial die Verbesserung der Messmethoden und dabei vor allem die Entwicklung der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung, so ist es heute möglich, große Datenmengen aus gepoolten Datenbanken mehrerer internationaler Studien zur Analyse heranzuziehen. Eine der wesentlichen Schlussfolgerungen der publizierten Literatur der letzten Jahre war die Erkenntnis, dass vor allem der Blutdruck während der Schlafphase als sogenannter „intrinsischer“ Blutdruck besonders eng mit zukünftigen Ereignisraten korreliert.

Die hier vorgestellte Arbeit aus der Gruppe von Verdecchia nützt eine aus 8 Kohorten (3 europäische, 3 japanische sowie je eine nordamerikanische und australische) zusammengesetzte Datenbank, um weitere Risikomarker für die Prognostizierung von Morbidität und Mortalität ausfindig zu machen. Von > 11.000 zur Verfügung stehenden Patientendaten waren 7.112 vollständig genug, um für die Auswertung zur Verfügung zu stehen. Alle analysierten Daten betrafen unbehandelte Patienten, ihr Alter, ihr Geschlecht, Raucherstatus sowie das Vorhandensein eines Diabetes mellitus waren bekannt. Im Follow-up-Zeitraum sind 260 Patienten verstorben, 455 erlitten ein nicht-fatales Ereignis.

In aufwendigen statistischen Analysen wurden von den Autoren multivariate Modelle mit Adaptierungen an alle in der Datenbank vorhandenen Begleitrisikofaktoren gebildet, wobei letztendlich nur die Variabilität des systolischen Blutdrucks während der Schlafenszeit eine zusätzliche signifikante Vorhersagekraft für fatale und nicht fatale Ereignisse hatte. Gemessen wird diese Variabilität als Standardabweichung vom Mittelwert. Diese einfache Messgröße kann im Prinzip aus jedem Bericht eines ambulanten 24-Stunden-Blutdruckbefundes abgelesen und somit relativ einfach in der Praxis verwendet werden. Als diskriminierender Schwellenwert zwischen Patienten mit Ereignissen und ohne Ereignisse ist eine Standardabweichung von $> 12,2$ mmHg errechnet worden. Bei Überschreiten dieser Grenze ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Todesfalls um 77 % und für ein nicht-fatales kardiovaskuläres Ereignis um 44 % erhöht. Keine Zusammenhänge konnten mit der Blutdruck-Variabilität über 24 Stunden bzw. während der Tageszeit erhoben werden. Der Mechanismus dieser risikoerhöhenden Wirkung der nächtlichen Blutdruckvariabilität bleibt unklar. Als möglicherweise ursächlich diskutiert werden von den Autoren eine Auswirkung einer generalisierten Atherosklerose, die den Barorezeptorreflex beeinträchtigt sowie eine erhöhte Gefäßwandsteifigkeit.

Fazit für die Praxis

Einmal mehr wird in dieser Arbeit dargelegt, dass eine immer genauere Analyse des Blutdruckverhaltens individueller Hypertoniker nicht nur prinzipiell möglich, sondern auch sinnvoll im Hinblick auf eine genauere Risikoabschätzung ist. So ist vor allem der nächtliche Blutdruck ein hervorstechend wichtiger Risikoparameter. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass zusätzlich auch die erhöhte Variabilität der nächtlichen Blutdruckwerte – gemessen über die Standardabweichung – zusätzlichen Informationsgehalt mit sich bringt.

Eine Standardabweichung > 12,2 mmHg verschlechtert die Prognose signifikant.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Robert Zweiker

Abteilung für Kardiologie

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-mail: robert.zweiker@medunigraz.at

Fachkurzinformation zu untenstehendem Inserat

Atorvalan 10 mg-Tabletten Atorvalan 20 mg-Tabletten Atorvalan 40 mg-Tabletten Atorvalan 80 mg-Tabletten Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg, 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Natriumcarbonat, Maltose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Triethylcitrat, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie Die Anwendung von Atorvalan ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvalan ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. **Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen** Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Atorvalan ist kontraindiziert bei Patienten – mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes, – in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer. ATC-Code: C10AA05 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **Update:** 06/2013

Atorvalan®

Atorvastatin

Kraftvoll in das Lipidziel treffen

Die SATURN-Studie belegt: Mit Atorvastatin lässt sich bei etwa 2/3 der Patienten eine Rückbildung von atherosklerotischen Plaques erreichen.¹



• laktosefrei

• zuckerfrei

• teilbar²

* in 10 mg, 20 mg
40 mg und 80 mg

Aktuelles: Enalapril/Nitrendipin (Cenipres®): Gut ist, was zum Ziel führt*

A. Brugger

Eine Fixkombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten ermöglicht eine patientenfreundliche, evidenzbasierte und guidelinekonforme Therapie mit potenter Wirkung.

Unter Bezugnahme auf rezente Studienerkenntnisse haben die Europäischen Gesellschaften für Hypertensiologie (ESH) und Kardiologie (ESC) [1] sowie kürzlich auch die Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) [2] ihre Leitlinien zur Blutdrucktherapie aktualisiert. Beide Updates stellen die Blutdrucksenkung deutlich stärker als bisher in den Kontext der kardiovaskulären Risikoreduktion. So soll die Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie nicht nur vom Ausgangsblutdruck abhängig gemacht werden (prinzipiell ab Werten > 140/90 mmHg), sondern auch kardiovaskuläre Risikofaktoren und das Vorliegen von (ggf. subklinischen) Organschäden sowie Folge- und Begleitkrankheiten berücksichtigen.

In einigen Punkten bringen die neuen Guidelines auch relevante Vereinfachungen mit sich: Im Therapieverlauf gilt für die meisten Patienten nunmehr ein prinzipielles Blutdruckziel von 140/90 mmHg. Die Entscheidung zur initialen Kombinationstherapie erfolgt auf individueller Basis, jedoch wird bei Patienten mit hohen Ausgangsblutdruckwerten und/oder hohem kardiovaskulärem Gesamtrisiko empfohlen, mit einer Kombinationstherapie zu starten.

Übergeordnetes Ziel der pharmakologischen Intervention ist die maximal mögliche Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [1, 2].

■ Argumente für die Kombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonist

Wenngleich für die Prognose der Patienten in erster Linie die erreichte Blutdrucksenkung von Bedeutung ist, so lassen sich aus der Studienlage doch Argumente für den Einsatz einer Fixkombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten ableiten.

Die meisten Hypertoniepatienten benötigen zur Zielwerterreichung eine Kombinationstherapie. Laut Guidelines sollen Gesundheitsstatus und Begleiterkrankungen (Übergewicht, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Linksherzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz etc.) bei der Wahl der Kombinationspartner berücksichtigt werden. Für alle genannten Komorbiditäten werden sowohl ACE-Hemmer als auch Kalziumantagonisten als Erstlinientherapeutika angeführt. Insbesondere bei Patienten mit metabolischem Syndrom und bei Diabetes-Patienten sind diese Antihypertensiva zudem metabolisch ungünstigeren Medika-

mentenklassen (Diuretika, Betablocker) vorzuziehen [1, 2]. Zwei rezente Metaanalysen legen darüber hinaus nahe, dass ACE-Hemmer in Bezug auf das Gesamtüberleben signifikant besser abschneiden als Angiotensin-Rezeptorblocker [3, 4].

In der SYST-EUR-Studie [5] führte eine Kombinationstherapie aus dem Kalziumantagonisten Nitrendipin und dem ACE-Hemmer Enalapril (bedarfswise ergänzt durch Hydrochlorothiazid) versus Nitrendipin in Monotherapie zu einer zusätzlichen systolischen Blutdrucksenkung um 9,5 mmHg nach 2 Jahren; gleichzeitig wurden kardiovaskuläre Ereignisse um 51 % ($p = 0,0035$) und das Herzinsuffizienzrisiko um 66 % reduziert ($p = 0,032$). Nach Ende der 6-jährigen Extensionsphase lagen die systolischen Blutdruckwerte unter Enalapril/Nitrendipin noch immer $-3,1$ mmHg und die Mortalität (adjustiert für Alter, Ausgangsblutdruck, kardiovaskuläre Anamnese und weitere Faktoren) um 31 % niedriger als in der Kontrollgruppe ($p = 0,023$).

In der ACCOMPLISH-Studie [6] – der bislang einzigen direkten Vergleichsstudie mit antihypertensiver Fixkombinationen – war der Vorteil von ACE-Hemmer und Kalziumantagonist gegenüber einer ACE-Hemmer-Hydrochlorothiazid-Kombination so ausgeprägt, dass die Studie nach 36 Monaten vorzeitig beendet wurde (relative Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle um 20 %; $p < 0,001$).

■ Resümee

Aufgrund der Datenlage gilt die Kombination aus ACE-Hemmer und Kalziumantagonist heute für viele Patienten als bevorzugte antihypertensive Strategie [7], die bei hohem Ausgangsblutdruck oder hohem kardiovaskulärem Risiko auch schon initial zum Einsatz kommen sollte [1, 2]. Fixkombinationen wie Cenipres® (Enalapril/Nitrendipin) fördern durch die reduzierte Tablettenzahl zudem die Therapieadhärenz.

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). Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
2. 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.
3. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088–96.
4. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 131–42.
5. Thijs L, Richart T, de Leeuw PW, et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. J Hypertens 2010; 28: 865–74.
6. 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.
7. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. Eur Heart J 2011; 32: 2499–506.

* Nachdruck aus: Die Punkte Innere Medizin 1/2013, erschienen im Medmedia-Verlag.

■ Kommentar des Experten

Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Innsbruck

In den neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaften für Hypertensiologie (ESH) und Kardiologie (ESC) wird der Frage, ob am Beginn einer medikamentösen Therapie bei arterieller Hypertonie eine Mono- oder a priori eine Kombinationstherapie eingesetzt werden soll, breiter Raum eingeräumt. Zumindest bei deutlich erhöhtem Blutdruck und/oder hohem kardiovaskulärem Gesamtrisiko wird empfohlen, mit einer Kombinationstherapie zu beginnen. Welche Kombinationspartner dabei gewählt werden, ist individuell entsprechend dem Patientenprofil zu entscheiden, die Kombination von ACE-Hemmern mit Kalziumantagonisten ist aber sicherlich wegen der sehr guten additiven blutdrucksenkenden Wirkung und der günstigen metabolen Effekte eine exzellente Option.

Die Möglichkeit, beide Medikamente in einer Tablette kombiniert zu verabreichen, erhöht darüber hinaus auch die Compliance der Patienten.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. 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

Weitere Informationen:

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

Fachkurzinformation untenstehend

GPB.CEN140406

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 129

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 127

Candeblo 8 mg-Tabletten Candeblo 16 mg-Tabletten Candeblo 32 mg-Tabletten Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil 1 Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil **Sonstige Bestandteile:** 8 mg, 16 mg, 32 mg: Mannitol, Maisstärke, Eisenoxid rot (E172), Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat. 16 mg, 32 mg: mikrokristalline Cellulose **Anwendungsgebiete:** Candeblo ist angezeigt zur: – Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen. – Behandlung von erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) zusätzlich zu einer Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern oder wenn ACE-Hemmer nicht toleriert werden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. – Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. **Wirkstoffgruppe Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, rein, **ATC-Code:** C09CA06 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach **Verschreibungspflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 30 Stück **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **update:** 02.2013 **Candeblo plus 8 mg/12,5 mg-Tabletten Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-Tabletten Candeblo plus 32 mg/12,5 mg-Tabletten Candeblo plus 32 mg/25 mg-Tabletten Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Candeblo plus 8 mg/12,5 mg-, 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Mannitol, Maisstärke, Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Eisenoxid gelb (E172) Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Eisenoxid rot (E172) **Anwendungsgebiete:** Candeblo plus ist angezeigt zur: – Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. – Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO). – Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. – Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie. – Gicht. **Wirkstoffgruppe Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten + Diuretika **ATC-Code:** C09DA06 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach **Verschreibungspflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 30 Stück **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **update:** 12.2012

Hypertonie, sympathische Überaktivität und metabolisches Syndrom

In der westlichen Welt leiden zunehmend mehr Menschen an Hypertonie und am metabolischen Syndrom. In Industrieländern zeigt sich eine Prävalenz von 20–25 % [1, 2] der Gesamtbevölkerung, variierend in Abhängigkeit von Gewicht [2, 3], Alter [4], und Blutdruck.

Bei der Mehrheit von Patienten mit erhöhtem Blutdruck liegt eine chronische sympathische Überaktivität vor [5, 6]; dies ist einer der Pathomechanismen, die zum metabolischen Syndrom führen [4].

Ein erhöhter Sympathikotonus führt zu einem erhöhten Katecholaminspiegel, der nicht nur eine Hypertonie sondern auch Veränderungen im Fettstoffwechsel und bei der Insulinresistenz verursacht. Ein Teufelskreis beginnt, da diese einzelnen Faktoren eine sympathikusstimulierende Wirkung haben. Zusammen bilden sie das metabolische Syndrom, welches sich aus kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, viszeraler Adipositas, Lipidstoffwechselstörung und Diabetes mellitus zusammensetzt.

Durch die veränderte Stoffwechsellaage erhöht sich das Risiko für Arteriosklerose und weitere Folgeerkrankungen deutlich: Patienten mit metabolischem Syndrom erleiden 3× häufiger einen Herzinfarkt oder Schlaganfall und versterben doppelt so häufig daran als die gesunde Normalbevölkerung [3]. Außerdem haben diese Patienten ein 5-fach erhöhtes Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken [1].

Mehrere Studien [5–7] haben sich mit dem Zusammenhang zwischen sympathischer Überaktivität, Hypertonie und metabolischem Syndrom befasst. Sie haben bewiesen, dass Personen, die am metabolischen Syndrom oder an Hypertonie litten, im Vergleich zu gesunden Personen ein signifikantes Ansteigen des sympathischen Tonus aufweisen. Tritt die Hypertonie als Komponente des metabolischen Syndroms auf, beob-

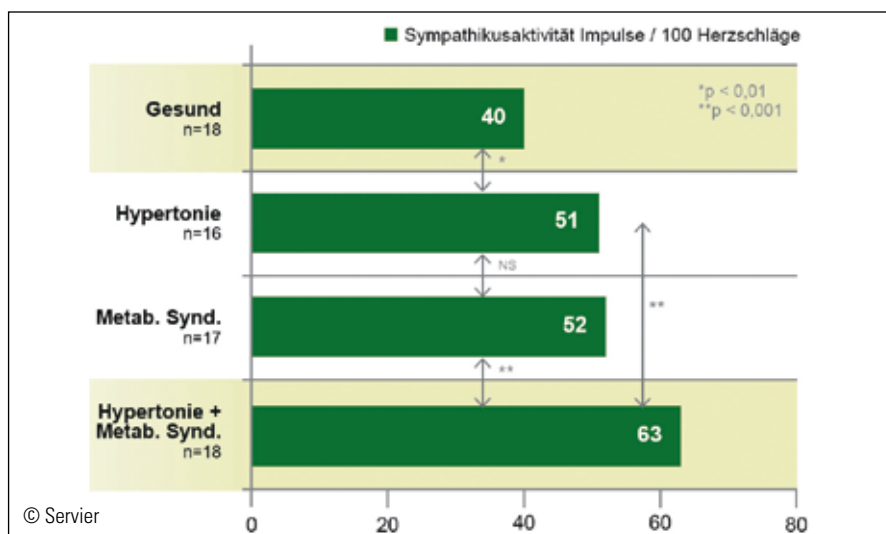


Abbildung 1: Untersuchung der sympathischen Aktivität bei essenzieller Hypertonie mit oder ohne metabolisches Syndrom [5, 6].

achtet man eine Steigerung der Sympathikusaktivität (Abb. 1).

Damit korrelierte die sympathische Überaktivität direkt und signifikant mit dem Bauchumfang [6] der Patienten (Abb. 2). Bei viszeraler Adipositas und einer chronisch erhöhter Kalorienaufnahme steigen Insulin- und Katecholamin-Spiegel; auch Leptin und freie Fettsäuren werden von Fettzellen ins Blut freigesetzt. So kommt es zu einer sympathischen Aktivierung und einem signifikanten Blutdruckanstieg.

Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patienten mit metabolischem Syndrom, und vor allem bei jenen mit abdominalem Fett, eine gleichzeitige sympathische Überaktivität besteht. Ein erhöhter Sympathikotonus ist ein entscheidender Faktor in der Entstehung und Progression des metabolischen Syndroms und der einzelnen Komponenten wie z. B. der Hypertonie.

Neben umfangreichen Lebensstiländerungen und regelmäßigem Ausdauer- und Kraftsport ist eine medikamentöse Therapie für Hypertoniker mit metabolischem Syndrom meistens unumgänglich.

Eine optimale therapeutische Option stellen Substanzen dar, die den Blutdruck senken, ohne den Stoffwechsel negativ zu beeinflussen. Abgesehen von

ihren blutdrucksenkenden Wirkungen haben Antihypertensiva, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, einen metabolischen Vorteil gegenüber Medikamenten wie Thiaziden und Betablockern aufgezeigt.

Darüber hinaus ist der Blutdruck eines Hypertonikers mit metabolischem Syndrom in der Monotherapie oft nicht ausreichend kontrollierbar. Eine Kombination mit einer antihypertensiven The-

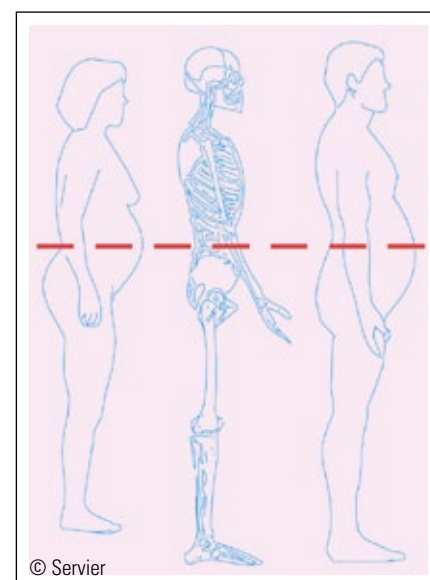


Abbildung 2: Position des Maßbandes für den Bauchumfang bei Erwachsenen. Um den Bauchumfang zu messen, lokalisieren Sie den oberen Hüftknochen und das obere Ende des rechten Darmbeinkamms. Legen Sie ein Maßband in horizontaler Position auf Höhe des Darmbeinkamms um den Bauch. Die Messung erfolgt nach einer normalen Ausatmung.

rapieklasse, die durch einen anderen Wirkansatz positive Stoffwechseleigenschaften bietet, ist dementsprechend erstrebenswert.

Dank seiner spezifischen Wirkungsweise durch die Bindung an Imidazolin-Rezeptoren ist Iterium® (Rilmenidin) ein logischer Ansatz. Iterium® vermindert die sympathische Überaktivität: Es verringert die Katecholaminkonzentrationen im Plasma und fördert somit die Senkung des erhöhten Blutdrucks [5, 6]. Iterium ist sehr gut verträglich [8], auch in Kombinationstherapie.

Kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit metabolischem Syndrom bestätigten, dass Iterium® die Lipidparameter verbessert [9] und eine günstige Wirkung auf den Glukosestoffwechsel [10] hat, indem es der Insulinresistenz entgegenwirkt und den Nüchternblutzucker senkt [5, 6, 9].

Das zentrale Antihypertensivum Iterium® hemmt spezifisch die sympathische

Überaktivität [11]. Der Einsatz von Iterium® als Kombinationspartner in der antihypertensiven Therapie bietet dem Patienten mit metabolischem Syndrom eine effektive Blutdrucksenkung und eine Verbesserung der Stoffwechsellaage, und reduziert dadurch die Endorganschäden, was für diese Hochrisikopatienten von größter Wichtigkeit ist.

Literatur:

1. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF Communications, Brussels, 2006. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf [gesehen 15.01.2014].
2. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch Intern Med 2003; 163: 427–36.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683–9.
4. Balkau B. Epidemiology of the metabolic syndrome and the RISC study. Eur Heart J Suppl 2005; 7 (D): 6–9.
5. Huggett RJ, Scott EM, Gibbey SG, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. Circulation 2003; 108: 3097–101.
6. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, et al. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabo-

lic syndrome and its further augmentation by hypertension. Hypertension 2004; 44: 847–52.

7. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. Diabetologia 2005; 48: 1359–65.

8. Luccioni R. [Pharmaco-epidemiologic evaluation of rilmenidine in 18,235 hypertensive patients]. Presse Med 1995; 24: 1857–64.

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

10. Konrady AO, Kasherininov YR, Shavarov AA, et al. How can we block sympathetic overactivity? Effects of rilmenidine and atenolol in overweight hypertensive patients. J Hum Hypertens 2006; 20: 398–406.

11. Reid JL. Rilmenidine: a clinical overview. Am J Hypertens 2000; 13: 1065–1115.

Weitere Informationen:

Servier Austria GmbH

Dr. Audrey Hasse

A-1070 Wien

Mariahilferstraße 20/5

Tel.: 01/5243999-76

E-Mail: audrey.hasse@at.netgrs.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 92

Iterium® 1 mg – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidin. **Nonstiger 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 (Amisulpridin, 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-Blisterstreifen mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durchdrückrücken in einer Faltschachtel. Packungen zu 30 Stück. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers*:** SERVIER AUSTRIA GMBH, Mariahilferstraße 20/5, 1070 Wien. office@at.netgrs.com. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht*:** Rezept- und apothekenpflichtig.

*** Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Stand: Februar 2014.

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

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

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

Zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

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

Bessere Therapietreue durch Fixkombination

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



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

Fazit

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

Literatur:

1. Cowie MR. Simultaneous treatment of hypertension and dyslipidaemia may help to reduce overall

cardiovascular risk: focus on amlodipine/atorvastatin single-pill therapy. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 839–46.

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

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

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:



Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1

CAD-002-13/2/14, 1.2014

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 133

Caduet 5 mg/10 mg Filmtabletten **Caduet 10 mg/10 mg Filmtabletten** **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 5 mg (10 mg) Amlodipin (als Amlodipin-bisilat) und 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-(Trihydrat)). **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Calciumcarbonat, Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Polysorbat 80, Hypromellose, kolloidales Siliziumdioxid (wasserfrei), Magnesiumstearat *Filmüberzug:* (Caduet 5 mg/10 mg): Weiß 85F28751: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 3000, Talkum (Caduet 10 mg/10 mg): Blau 85F10919: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 3000, Indigotin (E 132), Talkum **Anwendungsgebiete:** Caduet ist angezeigt zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Hypertonie mit drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, normalem bis leicht erhöhtem Cholesterinspiegel, ohne klinisch nachweisbare KHK, bei denen eine Kombination von Amlodipin mit einer niedrigen Dosis von Atorvastatin als angemessen betrachtet wird, in Übereinstimmung mit den gültigen Behandlungsrichtlinien (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Caduet sollte angewendet werden, wenn Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. **Gegenanzeigen:** Caduet darf nicht angewendet werden bei Patienten mit – bestehender Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridine*, gegen die Wirkstoffe Amlodipin und Atorvastatin oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile – aktiven Lebererkrankungen oder unklaren, anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen auf mehr als das 3fache des oberen Normwertes – bestehender Schwangerschaft und in der Stillzeit oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation) – gleichzeitiger Therapie mit Itraconazol, Ketoconazol, Telithromycin (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation) – schwerwiegender Hypotonie – Schock (einschließlich kardiogenem Schock) – Verschluss der Ausflussbahn der linken Herzkammer (z. B. hochgradige Aortenstenose) – hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt * Amlodipin ist ein Calcium-kanalblocker vom Dihydropyridin-Typ **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer, andere Kombinationen (Atorvastatin und Amlodipin) **ATC-Code:** C10BX03 **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** 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 07/2014.

Weitere Informationen:

GEROT  LANNACH

G. L. Pharma GmbH

MMag. Belinda Raback

A-8502 Lannach

Schlossplatz 1

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

Telmicard®

Telmisartan



Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 127

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, Natriumstearylformurat, Magnesiumstearat. **Anwendungsbereiche:** Hypertonie: Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. **Kardiovaskuläre Prävention:** Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Erwachsenen mit – manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer 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

Exforge HCT® – Einfach dreifach kombinieren mit nur einer Tablette täglich!

Endlich das Blutdruckziel zu erreichen, ist für viele Österreicherinnen und Österreicher nach wie vor eine Herausforderung. Knapp die Hälfte der Bevölkerung über 60 Jahren leidet in Österreich unter Bluthochdruck [1]. Das sind rund 420.000 Menschen. Doch 2/3 erreichen das geforderte Blutdruckziel von unter 140/90 mmHg trotz medikamentöser Therapie nicht [2, 3]. Diese Patienten haben damit ein erhöhtes Risiko, einen zerebralen Insult, Myokardinfarkt oder andere Endorganschäden zu erleiden [2, 4, 5].

Exforge HCT® – Ihr verlässlicher Partner im Management der Hypertonie – unterstützt Sie, damit Ihre Patienten das Blutdruckziel erreichen können und bietet:

- Starke Blutdrucksenkung verlässlich über 24h [6]
- Compliance-Vorteil durch 3 bewährte Substanzen in 1 Tablette [7]
- Adaptive Wirkung in Abhängigkeit vom Ausgangswert mit einem Hypertonie-Risiko von nur 1,5 % [8]
- Umfangreiche Kardioprotektion dank Valsartan [5, 9, 10]



Literatur / Anmerkungen:

1. Statistik Austria (Hrsg) im Auftrag von Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/07. Hauptergebnisse und methodische Dokumentation. Wien, 2007.
2. Mancia G et al. ESH-ESC Hypertonie-Leitlinien. Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
3. Wolf-Maier et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. Hypertension 2004; 43: 10–7.
4. Lawes C. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. Stroke 2004; 35: 1024.
5. Val-HeFT: n = 5.010 – Cohn et al. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345:1667–7.
6. Lacourcière Y et al. 24-Hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. J Human Hypertens 2011; 25: 615–22.
7. Gerbino & Shoheiber. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. Am J Health System Pharm 2007; 64: 1279–83.
8. Calhoun DA, Crikelaier NA, Yen J, Glazer RD. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: Secondary analyses evaluating efficacy and safety. Adv Ther 2009; 26: 1012–23.
9. VALUE: n = 15.245 – Julius et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated

with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022–31.

10. VALIANT: n = 14.703 – Pfeffer et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893–906.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:


Manuela Matyk, MSc
 Novartis Pharma GmbH
 A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17
 Tel. 01/866 57 6402
 E-Mail: manuela.matyk@novartis.com

AT1401166597

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 125

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), Eisen(III)-oxid (E172, rot). 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 Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile. 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), ATC-Code: C09DX01 Valsartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Wemblehurst 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 veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information: 11/2013.

Medizintechnik

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

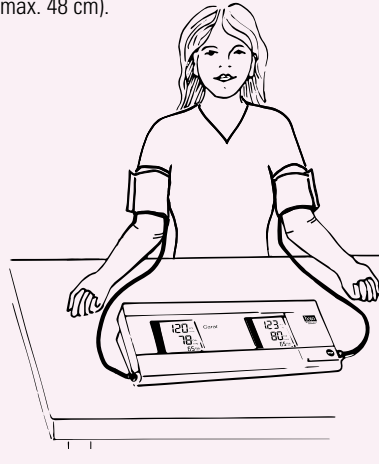
Der einfache Check zur Ermittlung der Blutdruck-Seitendifferenz

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

Entgeltliche Einschaltung

Olmetec® 10 mg Filmtabletten. Olmetec® 20 mg Filmtabletten. Olmetec® 40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmetec® 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil. Olmetec® 20 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil. Olmetec® 40 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Olmetec 10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 61,6 mg Lactose-Monohydrat. Olmetec 20 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 123,2 mg Lactose-Monohydrat. Olmetec 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 Olmetec 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

Olmetec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmetec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Olmetec Plus® 20 mg/12,5 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 110,7 mg Lactose-Monohydrat. Olmetec Plus® 20 mg/25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 98,2 mg Lactose-Monohydrat. **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 Olmetec 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, Hyperkalzämie, 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

Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten. Olmetec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Olmetec Plus® 40 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 233,9 mg Lactose-Monohydrat. Olmetec 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 Olmetec Plus® 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sind bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist); eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; mittelschwer und stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA08. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 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 bzw. 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 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, silifizierter mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg, 40 mg /10 mg /12,5 mg, 40 mg /10 mg /25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg /5 mg /12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. **Zusatztherapie:** Sevika®HCT ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin, eingenommen in Form einer Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Substitutionstherapie:** Sevika®HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. Sevika®HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten; andere Kombinationen. **ATC-Code:** C09DX03. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 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

SPEZIELL AUCH FÜR
ALLGEMEINMEDIZINER!

WORKSHOP

AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Guidelines zur Herzinsuffizienz Therapie

Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerald Zenker (Bruck/Mur)

Diagnostik in der Herzinsuffizienz

OA Dr. Petra Lechner und Dr. Stefan Pötz (Bruck/Mur)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien) und Dr. Göran Zach (Bruck/Mur)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Richard Pacher und Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 18. Oktober 2014

Hotel Landskron – Bruck an der Mur



medCongress

ANMELDUNG:

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

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

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

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

Valsax 80 mg-Filtabletten Valsax 160 mg-Filtabletten Zusammensetzung: 1 Filtablette enthält 80 mg bzw. 160 mg Valsartan. **Sonstige Bestandteile:** 80 mg, 160 mg Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Crospovidon (E1202), Magnesiumstearat (E572), hochdisperses Siliziumdioxid (E551), vorverkleisterte Stärke. 80 mg Tablettenfilm: Opadry® II pink – 85G64757 bestehend aus: Polyvinylalkohol - teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol 3350, Sojalecithin (E322), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172) Eisenoxid gelb (E172). 160 mg Tablettenfilm: Opadry® II yellow – 85G62511 bestehend aus: Polyvinylalkohol - teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Talkum (E553b) Macrogol 3350, Eisenoxid gelb (E172), Sojalecithin (E322), Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172). **Anwendungsgebiete:** Hypertonie: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen und der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt: Behandlung von klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer asymptomatischen, links-ventrikulären systolischen Dysfunktion nach einem vor kurzem (12 Stunden bis 10 Tage) aufgetretenen Myokardinfarkt. Herzinsuffizienz: Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn ACE-Hemmer nicht gegeben werden können oder zusätzlich zu einem ACE-Hemmer, wenn Beta-Blocker nicht angewendet werden können. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase; zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB), einschließlich Valsartan, oder von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmern) zusammen mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, rein; ATC-Code: C09CA03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: 30 Stück. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen! **update:** 11.2013

CO-Valsax 80 mg/12,5 mg-Filtabletten CO-Valsax 160 mg/12,5 mg-Filtabletten CO-Valsax 160 mg/25 mg-Filtabletten Zusammensetzung: Jede Filtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Natriumstärkeglykolat, Magnesiumstearat hochdisperses Siliziumdioxid. Tablettenfilm: Polyvinylalkohol - teilweise hydrolysiert, Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol 3350, Sojalecithin (E322) 80mg/12,5mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172). 160mg/ 12,5mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid gelb (E172) 160mg/25mg: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen. Die fixe Kombination CO-Valsax ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Valsartan, Hydrochlorothiazid, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen oder einen der sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase. Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie. Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika; ATC-Code: C09DA03. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: 30 Stück. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen! **update:** 02.2012

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE

SCHLOSS WILHELMINENBERG



Oskar Kokoschka, Wien vom Wilhelminenberg



3. MEDIZINISCHE ABTEILUNG MIT KARDIOLOGIE
UND INTERNISTISCHE NOTAUFNABME
DES WILHELMINENSPTIALS IN WIEN

VON DER ECHOKARDIOGRAPHIE ZUR INTERVENTION

22. November 2014

Organisation:

H. Hammerl, E. Wessely, K. Huber

Kongress-Sekretariat:

Congress & Study Concept GesmbH (CSC), Frau Mag. Franziska Beckmann

Widerhoferplatz 4/3/19, A-1090 Wien

Tel.: (+43/0) 699 115 16 917, E-mail: csconcept@chello.at

Fachausstellung:

Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft

Freyung 6, A-1010 Wien, Frau Sonja Chmella

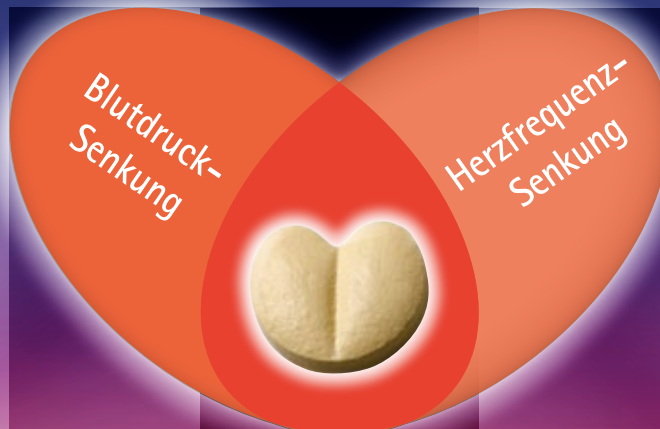
Tel.: (+43/1) 536 63-32, Fax: (+43/1) 535 60 16, E-mail: maw@media.co.at

Concor®
Bisoprolol

Concor® COR
Bisoprolol

Concor® plus
Bisoprolol-HCTZ

Das Herz im Fokus



Concor® – Kardioprotektion durch effektive Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung*

Merck Serono

MERCK