

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Monotherapie bei Hypertonikern: Update 2015
der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft
für Hypertensiologie**

S. Perl, R. Zweiker

**Therapieziele und Indikation zur medikamentösen
Therapie bei arterieller Hypertonie: Update 2015
der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft
für Hypertensiologie**

J. Auer, B. Watschinger

RUBRIKEN

Durch meine Brille

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für
Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

ESH-Newsletter



Hypertension News-Screen

Buchbesprechung

Aktuelles

Medizintechnik

BASISKURS HYPERTONIE



24.–25. April 2015

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





MED Netzwerk

MED Netzwerk bietet Ihnen:

- Vernetzung von Ärztgruppen, Fachmedien und Fachgesellschaften
- Möglichkeit zum regelmäßigen fachlichen Austausch
- Zahlreiche DFP-zertifizierte Fortbildungsmöglichkeiten



Erfahren Sie mehr auf
www.mednetzwerk.at

Neu

Mit freundlicher Unterstützung von:

ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen

 Österreichische Gesellschaft für
Internistische Angiologie
(Österreichische Gesellschaft für Gefäßmedizin)
www.gefuess.at

 Österreichische
Schlaganfall-Gesellschaft

 Österreichische
Gesellschaft für
Nephrologie

 Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

Editorial	4
J. Slany	
Brief des ÖGH-Präsidenten 2015	5
T. Weber	
UPDATES 2015 DER ÖGH-EMPFEHLUNGEN	
Monotherapie bei Hypertonikern: Update 2015 der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie	6
S. Perl, R. Zweiker	
Therapieziele und Indikation zur medikamentösen Therapie bei arterieller Hypertonie: Update 2015 der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie	9
J. Auer, B. Watschinger	
RUBRIKEN	
Durch meine Brille	
Leitlinien – Hilfe oder Entmündigung?	14
J. Slany	
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)	15
European Society of Hypertension Scientific Newsletter	
Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease / Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei hypertensiven Patienten mit chronischer Nierenerkrankung	16
P. A. Sarafidis, L. M. Ruilope	
Hypertension News-Screen	
T. Weber	21
R. Zweiker	22
W. Lang	24
Buchbesprechung	25
J. Slany	
Aktuelles	
Schlafstörungen und Hypertonie – eine enge Korrelation	26
H. Leitner	
Rilmenidin, eine zentral wirksame antihypertensive Substanz – Klinische Ergebnisse und Schlussfolgerung einer großen nichtinterventionellen Studie bei hypertensiven Patienten mit Übergewicht	28
P. Fasching	
Medizintechnik	31
Impressum	8



Titelbild: Basiskurs Hypertonie. © Michael Maritsch. Zur Verfügung gestellt von der ÖGH.



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Das Heft, das Sie heute in Händen halten, enthält 2 wichtige Artikel zur Therapie der Hypertonie, die vom Vorstand der ÖGH als Ergänzungen zu den Leitlinien autorisiert wurden. Die Leitlinien der ÖGH werden bewusst knapp gehalten, damit auch vielbeschäftigte Kolleginnen und Kollegen sich rasch über die wesentlichsten Fakten informieren können. Das dadurch möglicherweise entstehende Defizit an Wissen zu Detailfragen soll in den Ergänzungsartikeln kompensiert werden. Damit verfährt die ÖGH ähnlich wie die ESH, die in ihren regelmäßig publizierten „Scientific Newsletters“ seit vielen Jahren in von Experten verfassten Artikeln Spezialfragen behandeln lässt, aber auch „Updates“ zu Details herausgibt, um eine allzu häufige Publikation der gesamten Leitlinien zu vermeiden. **Sabine Perl** und **Robert Zweiker** erörtern die Rolle der Monotherapie; **Johann Auer** und **Bruno Watschinger** gehen in einem Update detailliert auf die Therapieziele bei verschiedenen Patientenkollektiven ein.

Der ESH-Newsletter bezieht sich diesmal auf die Rolle der RAAS-Hemmung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Im Rahmen einer neuen Rubrik erscheint erstmalig ein Brief des amtierenden Präsidenten der ÖGH, Herrn Doz. Dr. **Thomas Weber**, in dem er wichtige und aktuelle Aspekte der arteriellen Hypertonie beleuchtet.

Wie immer eine spannende und anregende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr J. Slany
joerg@slany.org

Editorial Board 2015:

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

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Braunau
Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, Wels
Univ.-Prof. Dr. Peter Fitscha, Wien
Dr. Bernd Fürthauer, Maishofen
Univ.-Prof. Dr. Robert Gasser, PhD, Graz
OA Dr. Peter Grüner, Salzburg
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Hirschl, MSc, Zwettl
Dr. Katharina Hohenstein-Scheibenecker, Wien
Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn, Graz
Dr. Christian Koppelstätter, PhD, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Dieter Magometschnigg, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gert Johann Mayer, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans Joachim Nesser, Linz
Dr. Paul Pavek, Wien

Dr. Sabine Perl, Graz
Univ.-Prof. Dr. Max Pichler, Salzburg
Univ.-Doz. Dr. Friedrich C. Prischl, Wels
Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder, Wien
Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Graz
Univ.-Prof. Dr. Karl Silberbauer, Eisenstadt
Univ.-Prof. Dr. Falko Skrabal, Graz
Univ.-Doz. Dr. Kurt Stoschitzky, Graz
Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger, Wien
Priv.-Doz. Dr. Thomas Weber, Wels
Priv.-Doz. Dr. Thomas Weiss, PhD, Wien
Prim. Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel, Zell am See
Ao. Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Graz

Brief des ÖGH-Präsidenten 2015

Liebe Hochdruck-Interessierte!

Wir haben gemeinsam mit Professor Slany, dem Schriftleiter dieses Journals, beschlossen, eine neue Rubrik – nämlich den Präsidentenbrief, dessen erste Ausgabe Sie gerade lesen – im Journal zu beginnen. Der Präsidentenbrief soll es ermöglichen, auf bestimmte Aspekte des Bluthochdrucks, die unserer Hochdruckliga und ihrem Präsidenten aktuell am Herzen liegen, zu fokussieren.

Eine der ersten Anfragen, die mich als neugewählten Präsidenten der ÖGH im Herbst des Vorjahres erreichten, bezog sich auf Daten zur Häufigkeit des Bluthochdrucks in Österreich. Ich habe daraufhin recherchiert und möchte Ihnen einige Ergebnisse vorstellen. Vorweg muss man leider zugeben, dass Österreich unter den europäischen Ländern im Hinblick auf die Verfügbarkeit solcher Daten nicht allzu positiv auffällt – ich verweise auf die nur spärliche Präsenz Österreichs im Kapitel „Blood Pressure Control in Europe“ im neuen „Manual of Hypertension“ der Europäischen Hochdruckgesellschaft.

Auf der Homepage der Statistik Austria (www.statistik.at) findet man Zahlen, die von der letzten Gesundheitsbefragung 2006/2007 stammen. Dabei wurde eine repräsentative Stichprobe der > 15-jährigen Bevölkerung Österreichs (> 15.000 Personen) zu Gesundheitszustand, Einflussfaktoren auf die Gesundheit und medizinischer Versorgung befragt. Die hypertonespezifischen Fragen bzw. Ergebnisse lauteten:

„Wann wurde Ihr Blutdruck zum letzten Mal von einem/r Angehörigen eines Gesundheitsberufes gemessen?“ Ergebnis: Bei 69,1 % innerhalb der letzten 12 Monate. „Wurde Ihnen innerhalb des letzten Jahres von einem/r Angehörigen eines Gesundheitsberufes einmal gesagt, dass Sie erhöhten Blutdruck haben?“ Ergebnis: 28,8 % (50 % der > 60-Jährigen) antworteten mit Ja. Auf die Frage „Hatten Sie jemals Bluthochdruck?“, antworteten 21,3 % (48,0 % der > 60-Jährigen) mit Ja. „Haben Sie in den letzten beiden Wochen von einem Arzt/einer Ärztin verordnete Medikamente eingenommen?“ Ergebnis: 47,9 % antworteten mit Ja. In dieser Gruppe wurde weiters erhoben, welche Medikamente eingenommen werden: 37,6 % nahmen Mittel gegen Bluthochdruck ein, diese stellten so die häufigste Medikamentengruppe dar.

Eine weitere Informationsquelle ist die Vorsorgeuntersuchung (VU). Laut Bericht des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger 2013 (www.sozialversicherung.at) zeigt eine Analyse von knapp 350.000 elektronischen Befundblättern aus dem Jahr 2009 (Durchschnittsalter der Untersuchten: ca. 51 Jahre), dass 17,8 % der VU-Teilnehmer blutdrucksenkende Medikamente einnahmen, was wohl einer bestehenden Hypertonie entsprach. Bei 21,5 % wurde bei der VU der Verdacht auf eine Hypertonie gestellt, was in 42,9 % eine Diagnosesicherung nach sich zog.

In einer repräsentativen Umfrage des Instituts für Sozialmedizin Wien [Steiner S, Dörner TE, Fodor JG, et al. Blood pressure awareness in Austria: lessons from a 30 years horizon. Am J Hypertens 2011; 24: 408–14.] wurden 1005 Personen, die älter als 15 Jahre waren, befragt. 15 % gaben an, ihr Blutdruck sei hoch (30 % der > 50-Jährigen).

Beim Wiener Herz-Kreislauf-Event 2013 wurde in Einkaufszentren der Blutdruck bei etwa 4000 Personen gemessen. In einer Auswertung, die fast 1500 Personen umfasste (mittleres Alter: 48 Jahre), war $\frac{1}{3}$ hypertensiv, davon $\frac{2}{3}$ unbehandelt (siehe <https://www.wien.gv.at/rk/msg/2013/11/14016.html>).

Ich denke, die Botschaft hinter diesen Zahlen ist eindeutig: Der Bluthochdruck ist – auch in Österreich – weit verbreitet und durch die schiere Anzahl der Patienten medizinisch höchst relevant.

Die Österreichische Hochdruckliga freut sich über alle Mitstreiter in der Erforschung und Bekämpfung der Hypertonie! Besuchen Sie uns auf www.hochdruckliga.at!

Ihr Thomas Weber



Doz. Dr. Thomas Weber

Monotherapie bei Hypertonikern: Update 2015 der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

S. Perl, R. Zweiker

Kurzfassung: Die arterielle Hypertonie stellt einen gut behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktor dar. Die Therapie besteht aus Lifestyle-Modifikation und medikamentöser Therapie. Diese kann als Mono- oder Kombinationstherapie eingeleitet werden. Vorteile der Monotherapie sind eine langsamere, für den Patienten häufig besser verträgliche Blutdrucksenkung und eine gute Überschaubarkeit der Nebenwirkungen. Durch überlegte Auswahl der Substanzklasse und des Dosierungszeitpunktes kann eine

gute 24-Stunden-Blutdrucksenkung erreicht werden.

Schlüsselwörter: Hypertonie, Monotherapie, Chronotherapie

Abstract: Single-Agent Therapy in Hypertension. Arterial hypertension is one of the main cardiovascular risk factors. Therapeutical concepts include lifestyle management and antihypertensive medication. Treatment can be started both as single-agent or two-drug therapy. Advantages of a single-agent therapy are a slow well tolerable blood pressure reduction and an easy detection of side effects. With an individualized selection of the antihypertensive agent and dosage times, a 24-hour blood pressure reduction can be reached. **J Hypertonie 2015; 19 (1): 6–8.**

Keywords: hypertension, single-agent therapy, chronotherapy

■ Einleitung

Die arterielle Hypertonie zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und trägt wesentlich zur kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität bei [1]. Der Risikofaktor Hypertonie ist für mehr Todesfälle weltweit verantwortlich als jeder andere kardiovaskuläre Risikofaktor (Nikotin, Adipositas, Hyperlipidämie) [2]. Eine Blutdruckreduktion mittels adäquater Therapie bestehend aus Lifestyle-Modifikation und medikamentöser antihypertensiver Therapie verringert das kardiovaskuläre Risiko signifikant [3, 4]. Dennoch erreichen nur etwa 30 % der Patienten, bei denen eine arterielle Hypertonie diagnostiziert wurde, auch tatsächlich den Zielblutdruck [5].

Es gilt also, nach einer effektiven und langwirksamen Therapie der arteriellen Hypertonie zu streben, die auf mehreren Pfeilern beruht. Primär sollte jedem Patienten eine Lifestyle-Optimierung bestehend aus ausgewogener, salz- und cholesterinärmer Ernährung sowie regelmäßiger sportlicher Betätigung ans Herz gelegt werden. Es wurde gezeigt, dass durch adäquates Lifestyle-Management der Blutdruck signifikant gesenkt werden kann [6].

■ Therapieeinleitung

Die Einleitung einer antihypertensiven Therapie entsprechend den österreichischen und europäischen Guidelines [7, 8] ist bei Werten zwischen 140/90 und 179/109 mmHg in der Ordinationsmessung empfohlen, wenn nach Verlaufskontrollen und fehlender Blutdrucksenkung nach mehreren Wochen der Lifestyle-Modifikation der Blutdruck konstant erhöht bleibt. In diesem Zeitraum wäre die Durchführung einer 24-Stunden-Blutdruckmessung bzw. eine regelmäßige Blutdruckselbst-

messung besonders sinnvoll. Ab einem Blutdruckwert von 180/110 mmHg muss unverzüglich eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden [8]. Bei kardiovaskulären Risikofaktoren oder Endorganschäden ist die medikamentöse antihypertensive Therapie frühzeitig einzuleiten.

Zu Beginn einer medikamentösen antihypertensiven Therapie kann je nach Höhe des Ausgangsblutdrucks und des kardiovaskulären Risikos zwischen

- einer Monotherapie und
- einer Kombinationstherapie gewählt werden.

Monotherapie bedeutet, dass eine Tablette einer Substanzklasse zu einem oder mehreren Zeitpunkten verabreicht wird. Hingegen werden bei der Kombinationstherapie zumindest 2 unterschiedliche Substanzen verabreicht; einzeln oder als Fixkombination in einer Tablette. Auch bei dieser Therapieform kann die Verabreichung zu einem oder mehreren Zeitpunkten erfolgen und wenn nötig durch weitere Substanzen ergänzt werden.

Eine Monotherapie sollte nach den europäischen Richtlinien nur bei Patienten mit milder Hypertonie und geringem kardiovaskulärem Risiko eingeleitet werden [8]. Als Substanzen der ersten Wahl können ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Kalziumantagonisten, Diuretika und (mit Abstrichen) Betablocker eingesetzt werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Substanzen ist ausreichend belegt [8], mit der Einschränkung, dass für Betablocker keine klinischen Endpunktstudien bei Hypertonikern vorliegen. Die eben erst erschienenen amerikanischen Richtlinien (JNC8) stellen die Wahl zwischen Monosubstanz oder Kombinationstherapie unabhängig von der Höhe des Blutdrucks frei [9]. Hier werden zur Therapieeinleitung bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe Thiazid-Diuretika und Kalziumantagonisten empfohlen, für alle anderen Hypertoniker werden Thiazid-Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker oder Kalziumantagonisten angeraten. Auch nach diesen Empfehlungen kann bei nicht ausreichender Wirksamkeit die Dosis der Primärschubstanz gesteigert oder eine weitere empfohlene Substanz zusätzlich eingeleitet werden.

Eingelangt am 31. März 2014; angenommen nach Revision am 5. August 2014; Pre-Publishing Online am 23. Oktober 2014

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz,

Korrespondenzadresse: Dr. Sabine Perl, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15;

E-Mail: sabine.perl@medunigraz.at

Auswahl der Substanzklasse

Die Auswahl der Substanzklasse sollte sich gerade bei der Monotherapie nach den Komorbiditäten des Patienten richten. So profitieren Patienten mit einem asymptomatischen Endorganschaden im Sinne einer linksventrikulären Hypertonie, einer asymptomatischen Atherosklerose oder einer Mikroalbuminurie von einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Patienten nach Myokardinfarkt und/oder mit Herzinsuffizienz benötigen einen RAAS-Hemmer und einen Betablocker sowie gegebenenfalls zusätzlich einen Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten bei großem Myokardinfarkt mit ausgeprägten Wandbewegungsstörungen oder Symptomen einer Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit Migräne können Betablocker die Anfallshäufigkeit reduzieren. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker verwendet werden, da durch Betablocker und Diuretika die metabolische Situation deutlich verschlechtert werden kann.

Ein besonders sensibles Management erfordert die hypertensive schwangere Patientin: Als mögliche Antihypertensiva kommen Alpha-Methyldopa, Labetalol, Betablocker und Kalziumantagonisten sowie Urapidil im Notfall infrage. Streng kontraindiziert sind hier alle RAAS-Blocker.

Alphablocker, zentral wirksame Sympatholytika und Renin-Inhibitoren bleiben speziellen Indikationen vorbehalten.

24-Stunden-Blutdrucksenkung

Prinzipiell sollten Substanzen mit langer Wirkungsdauer und kontinuierlicher Blutdrucksenkung bevorzugt eingesetzt werden. Medikamente mit kurzer Wirkungsdauer müssen mehrmals täglich verabreicht werden, was einerseits zu einer Beeinträchtigung der Compliance führen kann, andererseits bei Patienten mit pathologischer Tag/Nacht-Ratio aber auch einen Vorteil bietet. So kann eine adäquate 24-Stunden-Blutdrucksenkung durch unterschiedliche morgendliche und abendliche Dosierungen und gegebenenfalls individualisierte Verabreichungszeitpunkte angepasst an das 24-Stunden-Blutdruckprofil erreicht werden. Bei der Einleitung einer solchen, auch als Chronotherapie zu bezeichnenden Form der Hypertoniebehandlung ist die Mitarbeit des Patienten besonders entscheidend. Regelmäßige Blutdruckselbstmessungen unterstützen die Einstellungsphase.

Nebenwirkungen

Da gerade mild hypertensive Patienten häufig sensibel auf die Blutdrucksenkung reagieren, sollte mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden und diese schrittweise zur empfohlenen Tagesdosis

aufgetitriert werden. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass Symptome wie Müdigkeit, Schwindel und allgemeines Unwohlsein auftreten können, im Normalfall aber nach wenigen Tagen spontan terminieren. Eine Metaanalyse aus 2003 zeigte, dass eine Dosishalbierung der blutdrucksenkenden Medikamente die Nebenwirkungen substanziell verringert, wohingegen der blutdrucksenkende Effekt nur um etwa 20 % verringert wurde, was für den Einsatz niedrig dosierter Kombinationstherapien zur Blutdruckkontrolle sprechen würde [10].

Dosisunabhängig sind die Nebenwirkungen aber bei ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern [10]. Hier kann durch Auftitrierung auf die maximal empfohlene Tagesdosis eine effektivere und länger anhaltende Blutdrucksenkung erzielt werden. Sehr stark dosisabhängig sind die Nebenwirkungen z. B. bei Thiaziden und Kalziumkanalblockern [10]. Dieser Aspekt sollte bei der Einleitung bzw. Auftitrierung der antihypertensiven Therapie beachtet werden. Treten Nebenwirkungen auf, sind diese durch Absetzen der Monosubstanz und Wechsel der Wirkstoffgruppe rasch zu stoppen. Eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen und Kontraindikationen findet sich in Tabelle 1.

Bei unzureichender Blutdrucksenkung unter maximaler Dosis einer Monotherapie kann im weiteren Prozedere zwischen dem Wechsel auf eine andere Substanzklasse, die dann wiederum hochtitriert wird, oder der Einleitung einer Kombinationstherapie gewählt werden [8]. Welche Variante gewählt wird, hängt vom individuellen Patienten ab. Das Vorgehen sollte aber unbedingt mit dem Patienten besprochen werden, um eine gute Compliance zu erhalten.

Zusammenfassung

Die antihypertensive Monotherapie ist zur Therapie der milden Hypertonie mit geringem kardiovaskulärem Risiko emp-

Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei antihypertensiver Monotherapie. Mod. nach [8].

Substanz	Kontraindikation	Nebenwirkung
Diuretika (Thiazide)	Abs: Gicht Rel: MetS, IGT, Schwangerschaft, ↑Ca, ↓K	↓K, HUK, IGT, ↑Ca, HLP, ↓Na, Impotenz
Betablocker	Abs: Asthma, AVB II–III Rel: MetS, IGT, Sportler, COPD, PAVK	Bronchospasmus, Bc, periph. Zirk.störung, HLP, Schlaflosigkeit, Fatigue, Psoriasis
CCA, Dihydropyridine	Rel: Tc, Herzinsuffizienz	Ödeme, Kopfschmerzen, Flush, Gingivahyperplasie
Verapamil, Diltiazem	AVB II, III, trifasz. Block	
ACE-Hemmer	Abs: Schwangerschaft, Angio- ödem, ↑K, bilat. NAST	Husten, Angioödem, ↑K, Exanthem, Leukopenie, Geschmacksstörung
AT-II-Blocker	Abs: Schwangerschaft, ↑K, bilat. NAST	↑K
Mineralokortikoid-Antagonisten	Abs: akutes oder schweres Nierenversagen (eGFR < 30 mL/min), ↑K	↑K, Gynäkomastie, NINS
Abs: absolut, Rel: relativ		

fohlen. Durch Adaptierung der Dosis und des individuell angepassten Dosierungszeitpunktes kann eine gute 24-Stunden-Blutdrucksenkung unter minimalem Risiko von Nebenwirkungen erzielt werden.

■ Relevanz für die Praxis

Bei milder arterieller Hypertonie ist eine antihypertensive Monotherapie meist ausreichend. Damit bleiben mögliche Neben- und Wechselwirkungen besser überschaubar, was vor allem bei multimorbiden Patienten einen Vorteil bietet. Zusätzlich sollten jedem Patienten Lifestyle-Maßnahmen empfohlen werden.

■ Interessenkonflikt

SP: Vortragshonorare von Takeda, MSD.

RZ: Advisory/Consultant/Speaker für MSD, Austrian Research Center, GSK, Boso, IEM, Sanofi, Takeda, MSD, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Menarini, Boehringer-Ingelheim, Medahead, Update Europe.

Literatur:

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International society of hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513–8.

2. World Health Organization. 2008–2013 Action plan for the global strategy for prevention and control of noncommunicable disease. WHO 2008. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_action_plan_en.pdf [gesehen 02/2014].

3. Redon J, Coca A, Lazaro P, et al. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. *J Hypertens* 2010; 28: 1770–7.

4. 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 herz.leben project. *J Hypertens* 2011; 29: 2024–30.

5. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Out-patient hypertension treatment, treatment intensification and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med* 2007; 167: 141–7.

6. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, et al. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32: 3081–7.

7. 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.

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

9. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–20.

10. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–34.

Dr. Sabine Perl

1996–2003 Studium der Humanmedizin an der Karl-Franzens-Universität Graz. Seit 2004 an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Abteilung für Kardiologie.

FA für Innere Medizin, in Ausbildung zum Zusatzfach Kardiologie. Forschungsschwerpunkte: Hypertonie, Device-Therapie.



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, Herausgeber:

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. Annemarie Hengl

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

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x 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 Magnetonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

Therapieziele und Indikation zur medikamentösen Therapie bei arterieller Hypertonie: Update 2015 der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

J. Auer¹, B. Watschinger²

Kurzfassung: Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen ab Blutdruckwerten > 120/80 mmHg loglinear ansteigt.

Für die Indikationsstellung zur Einleitung einer medikamentösen Therapie spielt neben der absoluten Höhe des Blutdrucks das Ausmaß des kardiovaskulären Gesamtrisikos eine wesentliche Rolle. Dieses wird durch Risikofaktoren, subklinische Organschäden und Folge- bzw. Begleiterkrankungen (Tab. 1) bestimmt.

Prinzipiell ist eine medikamentöse Therapie ab einem Blutdruck > 140/90 mmHg indiziert, mit dem Ziel, eine maximale Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zu erreichen. Dies verlangt die Behandlung aller assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der kardialen, vaskulären und renalen Begleiterkrankungen.

Bei hoch normalen Blutdruckwerten (systolischer Blutdruck 130–139 mmHg) ist derzeit nicht gesichert, dass eine medikamentöse Therapie das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Allerdings sollte im Falle des Vorliegens von einem oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren eine nichtmedikamentöse Therapie begonnen und konsequent beibehalten werden. Änderungen des Lebensstils sind in der Lage, den Blutdruck zu senken bzw. ein weiteres Ansteigen zu verhindern oder zu verzögern. Patienten mit hoch normalen Blutdruckwerten sollen in regelmäßigen Abständen Blutdruckmessungen durchführen, um rechtzeitig die

Entwicklung einer behandlungsbedürftigen Hypertonie zu erkennen.

Die vorliegenden Empfehlungen beziehen sich auf die Office-Messung des Blutdrucks. Aufgrund der Blutdruckvariabilität ist insbesondere vor Therapieeinleitung eine Absicherung der Diagnose mittels ABDM zu fordern.

Schlüsselwörter: arterielle Hypertonie, Richtlinien, Therapieziele, Indikation, medikamentöse Therapie

Abstract: Blood Pressure Threshold and Indication for Initiation of Pharmacologic Drug Treatment of Arterial Hypertension: Update 2015 of the Recommendations of the Austrian Society of Hypertension. Epidemiologic studies indicate that the risk of cardiovascular events associated with high blood pressure increases in a loglinear fashion with blood pressure levels > 120/80 mmHg.

The indication for initiation of pharmacologic treatment of arterial hypertension is determined by blood pressure levels and total cardiovascular risk. Individual risk factors, subclinical organ damage, target organ damage, and concomitant diseases are major determinants of total cardiovascular risk.

In general, the threshold for initiating pharmacologic treatment for high blood pressure is

> 120/90 mmHg in order to achieve a maximum reduction of cardiovascular morbidity and mortality. To reach this goal, additional treatment of cardiovascular risk factors beyond high blood pressure and treatment of accompanying cardiac, vascular, and renal disorders is required.

Beneficial effects of pharmacologic treatment of blood pressure in the high-normal range (systolic blood pressure 130–139 mmHg) are not proven. Nonpharmacologic treatment of high blood pressure should be recommended if one or more cardiovascular risk factors are associated with hypertension. Lifestyle changes are indicated in order to reduce elevated blood pressure or to prevent further increase in blood pressure levels. Individuals with blood pressure in the high-normal range should assess blood pressure regularly in order to recognize the threshold that indicates initiation of drug treatment.

Current guidelines largely refer to office blood pressure measurements. However, considering the variability of blood pressure, diagnosis of high blood pressure should be confirmed by ambulatory blood pressure measurement before pharmacologic drug treatment is initiated. **J Hyperton 2015; 19 (1): 9–13.**

Key words: arterial hypertension, guidelines, high blood pressure, blood pressure thresholds, initiation, antihypertensive pharmacologic treatment

■ Einleitung

Eine Reihe randomisierter kontrollierter Studien der letzten Jahrzehnte konnte zeigen, dass die Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, wie z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz, und von Todesfällen führt [1–3]. Allerdings wurden in diese Studien zumeist Hochrisikopatienten eingeschlossen, um die Anzahl der erforderlichen Patienten bzw. die Dauer der klinischen Studien zu limitieren. Deshalb sind die Ergebnisse der Untersuchungen nicht prinzipiell auf alle, d. h. auch auf Hypertoniker mit niedrigerem kardiovaskulärem Risiko, übertragbar. Zudem sind die Empfehlungen für

eine „lebenslange“ Blutdrucktherapie ausschließlich als eine Extrapolation aus lediglich mehrjährigen randomisierten klinischen Studien zu betrachten und nicht als Ergebnis kontrollierter Langzeitstudien. Die Schlussfolgerung, dass der Nutzen der ersten Behandlungsjahre auch langfristig beobachtet werden kann, ist nicht mit Daten belegt [4]. Dennoch besteht Konsens, dass eine arterielle Hypertonie in den meisten Fällen behandlungsbedürftig ist.

■ Neue Hypertonie-Guidelines

Im Jahr 2013 wurden nach einer längeren Pause zunächst neue europäische sowie österreichische Richtlinien zur Bluthochdrucktherapie publiziert und auch 2 amerikanische Hypertonie-Guidelines veröffentlicht. Den „neuen“ Richtlinien ist der Versuch, mehr Evidenz in die Empfehlungen einfließen zu lassen, gemein. Die empfohlenen Zielblutdruckwerte wurden insgesamt gelockert, aber auch die Auswahl der First-line-Therapeutika hat sich in den einzelnen Richtlinien geändert.

Als Definition der arteriellen Hypertonie gelten weiterhin in den ESC/ESH- („European Society of Cardiology/European

Eingelangt am 5. Oktober 2014; angenommen am 3. Dezember 2014

Lecture Board: Gert Mayer, Max Pichler, Thomas Weber, René Wenzel, Sabine Horn, Robert Zweiker

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und interne Intensivstation, Krankenhaus St. Josef Braunau; der ²Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und interne Intensivstation, Krankenhaus St. Josef Braunau, A-5280 Braunau, Ringstraße 60; E-Mail: johann.auer@khr.at

Tabelle 1: Risikofaktoren, subklinische Organschäden und Folge- bzw. Begleiterkrankungen

Risikofaktoren

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

Subklinische Organschäden

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

Folge- und Begleiterkrankungen

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

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- („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- („Seventh Joint National Committee“-) Guidelines von 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?) sowie auf eine systematische Durchsicht (limitiert auf randomisierte kontrollierte Studien) gelegt und versucht, prinzipiell einheitliche Blutdruckzielwerte zu definieren. Nur bei vorliegenden „ausreichenden“ wissenschaftli-

chen 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.

■ Blutdruckzielwerte und Therapiebeginn

Eine Übersicht der Blutdruckzielwerte findet sich in Tabelle 2. Angaben zur Therapieindikation sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Patienten mit hohem Risiko und Hypertonie

(Grad 1: 140–159/90–99 mmHg; Grad 2 und 3: > 160/100 mmHg)

Die überwiegende Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien über vorteilhafte Effekte einer antihypertensiven Pharmakotherapie wurde bei Patienten mit Blutdruckwerten > 160 mmHg systolisch und > 100 mmHg diastolisch generiert. Bei diesen Patienten repräsentiert die arterielle Hypertonie eine wesentliche Komponente des Gesamtrisikos und erfordert deshalb eine umgehende Behandlung [1]. Die in früheren Versionen der Guidelines ausgesprochene Empfehlung zu einer Absenkung des Blutdrucks auf < 130/80 mmHg bei Patienten mit Diabetes oder einer kardiovaskulären bzw. renalen Vorerkrankung (ohne Albuminurie) ist durch randomisierte Studien jedoch nicht unterstützt [1], weshalb die Blutdruckzielwerte zuletzt geringfügig angehoben wurden.

Patienten mit Diabetes

ÖGH-Guidelines 2013:

Diabetes mellitus	< 140/90 mmHg
Diabetes mellitus + Albuminurie (> 30 mg/24 Stunden)	< 130/80 mmHg

Bei Patienten mit Diabetes zeigte sich in mehreren klinischen Studien ein vorteilhafter Effekt, wenn der diastolische Blutdruck auf 80–85 mmHg abgesenkt wurde. Der systolische Blutdruck wurde in den meisten Studien allerdings nicht systematisch < 130 mmHg gesenkt [5], weshalb zur optimalen systolischen Grenze keine genaue Angabe gemacht werden kann. In der ABCD- („Amsterdam Born Children and their Development“-) Studie konnte durch Blutdruckwerte knapp < 130 mmHg systolisch keine konsistente Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte erreicht werden [6]. Auch die ACCORD- („Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“-) Studie konnte bei Diabetikern keine signifikante Reduktion relevanter kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen, wenn der Blutdruck im Mittel auf 119 mmHg abgesenkt wurde (verglichen mit einer Blutdrucksenkung auf 133 mmHg) [7].

Patienten mit vorausgegangenen kardiovaskulären Ereignissen

ÖGH-Guidelines 2013:

KHK, zerebraler Insult	systolisch < 140 mmHg diastolisch > 70 mmHg
------------------------	--

Bei Patienten mit vorausgegangenen zerebrovaskulären Ereignissen zeigte eine stärkere Blutdrucksenkung (allerdings

Tabelle 2: Blutdruckzielwerte. Mod. nach [1].

- Ein systolischer Blutdruck < 140 mmHg
 - ist empfohlen bei Patienten mit niedrigem bis moderatem kardiovaskulärem Risiko (I/B).
 - ist empfohlen bei Patienten mit Diabetes (I/A).
 - sollte bei Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall oder TIA in Erwägung gezogen werden (IIa/B).
 - sollte bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit in Erwägung gezogen werden (IIa/B).
 - sollte bei Patienten mit diabetischer oder nichtdiabetischer chronischer Niereninsuffizienz in Erwägung gezogen werden (IIa/B).
- Bei älteren hypertensiven Patienten (< 80 Jahre) mit Blutdruckwerten > 160 mmHg systolisch sollte eine Reduktion des systolischen Blutdrucks auf Werte zwischen 150 und 140 mmHg erfolgen (I/A).
- Bei fitten älteren Patienten (< 80 Jahre) können Blutdruckwerte < 140 mmHg systolisch in Erwägung gezogen werden, während bei älteren Patienten, die als „frail“ einzustufen sind, die systolischen Blutdruckwerte an die individuelle Verträglichkeit angepasst werden sollten (IIb/C).
- Bei Personen über dem 80. Lebensjahr mit initialen systolischen Blutdruckwerten > 160 mmHg sollte eine Reduktion der systolischen Blutdruckwerte in einem Zielbereich zwischen 150 und 140 mmHg angestrebt werden, wenn eine gute physische und mentale Konstitution besteht (I/B).
- Ein diastolisches Blutdruckziel < 90 mmHg sollte jedenfalls angestrebt werden. Eine Ausnahme davon sind Patienten mit Diabetes, bei denen diastolische Blutdruckwerte < 85 mmHg empfohlen werden. Diastolische Blutdruckwerte zwischen 80 und 85 mmHg sind sicher und werden gut toleriert (I/A).

auf > 130 mmHg systolisch) eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen und kardiovaskulären Ereignissen [8]. In einer großen randomisierten Studie fand sich zwischen erreichten Blutdruckwerten von 136 und 140 mmHg kein Unterschied in der Verhinderung von Schlaganfällen und kardiovaskulären Ereignissen [9]. Mehrere Studien mit systolischen Blutdruckzielwerten < 130 mmHg systolisch zeigten bei Patienten nach Koronareignissen inkonsistente Ergebnisse [10–12].

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

ÖGH-Guidelines 2013:

Nierenerkrankungen	< 140/90 mmHg
Nierenerkrankungen + Albuminurie (> 30 mg/Tag)	< 130/80 mmHg

In mehreren Studien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnte zwischen den Therapiezielen (125–130 mmHg vs. < 140 mmHg) kein Unterschied für die Progression zur terminalen Insuffizienz oder die Mortalität festgestellt werden [13, 14]. Bei längerer Nachbeobachtungsperiode konnte ein Trend zur Reduktion von Ereignissen (vor allem bei Patienten mit Proteinurie) in der Patientengruppe mit niedrigeren Blutdruckzielen nachgewiesen werden [15, 16]. Daraus leiten sich auch die niedrigeren Blutdruckziele (< 130/80 mmHg) bei Patienten mit Albuminurie ab, wobei der Empfehlungsgrad für das niedrigere Blutdruckziel aber schwächer ist. In Studien bei Patienten mit diabetischer Nephropathie wurden in der intensiven Therapiegruppe nur mittlere systolische Blutdruckwerte zwischen 140 und 143 mmHg erreicht. Deshalb können aus diesen Studien niedrigere Therapieziele nicht abgeleitet werden [17, 18]. In der ACCORD-Studie fand sich bei Patienten mit einer intensiveren Blutdrucksenkung (119/67 mmHg vs.

Tabelle 3: Therapieindikation: Das Therapieziel bei hypertonen Patienten ist im Allgemeinen für Arztmessungen < 140/90 mmHg, für 24-h-Messungen < 130/80 mmHg, für Selbstmessung < 135/85 mmHg. Lebensstiländerungen sind für alle Patienten, wenn erforderlich, unabhängig von einer medikamentösen Therapie zu empfehlen. Eine medikamentöse Therapie ist ab einem Blutdruck von > 140/90 mmHg indiziert.

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

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

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

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

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

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

Hypertonie Grad 3 (> 180/110 mmHg)

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

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

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

134/73 mmHg) beinahe eine Verdoppelung der Fälle mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion (Abfall der glomerulären Filtrationsrate auf < 30 ml/Min.) [26]. Rezente Metaanalysen über unterschiedliche Blutdruckziele bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnten keinen definitiven Nutzen im Hinblick auf kardiovaskuläre oder renale Ereignisse durch das Erreichen niedrigerer Blutdruckzielwerte nachweisen [19, 20].

Patienten mit niedrigem/intermediärem Risiko und Hypertonie

(Grad 1: 140–159/90–99 mmHg)

Daten zur Behandlung dieser Patientengruppe sind limitiert, da Studien typischerweise Patienten mit schweren Hypertonieformen und hohem kardiovaskulärem Risiko untersuchten,

aber jene mit milden Hypertonieformen bzw. niedrigem Risiko meist nicht inkludiert wurden.

Einzelne ältere Studien inkludierten Patienten mit milder oder moderater Hypertonie überwiegend auf Basis eines erhöhten diastolischen Blutdrucks. In mehreren Studien, die eine Blutdruckreduktion < 140 mmHg systolisch mit einer Kontrollgruppe mit Blutdruckwerten > 140 mmHg systolisch verglichen haben, konnte eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Patientengruppe mit niedrigeren Blutdruckzielen nachgewiesen werden [21]. In einer rezenten Subanalyse der FEVER- („Felodipine Event Reduction“-) Studie konnte gezeigt werden, dass eine Blutdrucksenkung auf 137 mmHg systolisch (verglichen zu 142 mmHg systolisch) bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Diabetes zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt [22]. Eine Reihe klinischer Studien konnte eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen bei Patienten mit niedrigem oder moderatem kardiovaskulärem Risiko mit Blutdruckwerten im Bereich einer Grad-1-Hypertonie (140–159/90–99 mmHg) dokumentieren [21, 22]. Auch eine rezente Metaanalyse der Cochrane Collaboration konnte für Patienten mit Grad-1-Hypertonie und niedrigem kardiovaskulärem Risiko einen Trend zu einer Reduktion von Schlaganfällen unter blutdrucksenkender Therapie nachweisen [23]. Ein weiteres Argument, das eine medikamentöse antihypertensive Therapie von Patienten mit Grad-1-Hypertonie und niedrigem bis moderatem kardiovaskulärem Risiko unterstützt, ist die Tatsache, dass das erhöhte kardiovaskuläre Risiko häufig durch eine verzögerte Therapieeinleitung nicht vollständig reversibel ist [24].

Eine antihypertensive Therapie soll auf jene Patienten beschränkt werden, bei denen die Diagnose der arteriellen Hypertonie durch ein 24-Stunden-Blutdruckmonitoring bestätigt werden kann [25]. Vor- oder Nachteile einer medikamentösen Behandlung der Weißkittelhypertonie sind nicht eindeutig erwiesen.

Ältere Patienten mit Hypertonie

ÖGH-Guidelines 2013:

Fitte ältere Patienten (bis zum 80. Lebensjahr)	< 140 mmHg
Patienten > 80 Jahre (falls in guter physischer und mentaler Verfassung)	140–150 mmHg

Die JNC8-Guidelines sehen die Grenze für die Definition von „älter“ bei 60 Jahren, die anderen Richtlinien (ESH/ESC, ÖGH) setzen diese Grenze erst bei 80 Jahren fest.

In mehreren randomisierten klinischen Studien zur antihypertensiven Therapie bei älteren Patienten (einschließlich Patienten über dem 80. Lebensjahr) zeigte sich eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine blutdrucksenkende Therapie [26]. Die Studien wurden bei Patienten mit systolischen Blutdruckwerten > 160 mmHg, also bei Grad-2- und -3-Hypertonikern, durchgeführt. Allerdings wurden niemals Blutdruckwerte < 140 mmHg erreicht [27]. Eine spezifische Evidenz für Grad-I-Hypertonie bei älteren Patienten existiert nicht [28]. In einer rezenten Studie in Japan konnte gezeigt

werden, dass eine Blutdrucksenkung im Mittel auf 136 mmHg systolisch (verglichen mit Blutdruckwerten von 145 mmHg systolisch) keinen klinischen Benefit erbrachte [29].

Junge Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie

Häufig weisen junge, gesunde Männer mit erhöhten systolischen Blutdruckwerten (> 140 mmHg) und normalen diastolischen Blutdruckwerten (< 90 mmHg) normale zentrale Blutdruckwerte auf. Der zentrale systolische Blutdruck kann heute relativ einfach nichtinvasiv ermittelt werden. Falls dieser tatsächlich normal ist, besteht keine Evidenz dafür, dass eine antihypertensive Therapie bei diesen Patienten einen Vorteil bringt. Üblicherweise zeigt die geschilderte Blutdruckkonstellation keine systematische Progression zu einer manifesten arteriellen Hypertonie [30]. Bei diesen Patienten sollten gegenwärtig ausschließlich eine Lebensstilintervention und ein engmaschiges Follow-up empfohlen werden [1].

Patienten mit hoch normalem Blutdruck

Es konnte gezeigt werden, dass eine mehrjährige Behandlung mit antihypertensiven Substanzen bei Patienten mit hoch normalen Blutdruckwerten (130–139/85–89 mmHg) den Übergang zur manifesten arteriellen Hypertonie verzögern kann. Es bleibt allerdings unklar, ob dieser Benefit einer frühen Intervention auch klinische Ereignisse reduziert und kosteneffektiv ist [31]. Bei Patienten mit Prädiabetes oder metabolischem Syndrom und hoch normalen Blutdruckwerten zeigte die Behandlung mit Ramipril oder Valsartan keine signifikante Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Placebo [32, 33].

■ Interessenkonflikt

J.A.: Vortragshonorare und/oder Mitglied von Advisory Boards von Takeda, Novartis, Daiichi Sankyo, Menarini und Ratiopharm.

B.W.: Honorare für Vorträge oder Teilnahmen an Advisory Boards von Takeda, Kwizda, Daiichi Sankyo, Merck und Novartis.

Literatur:

- Mancia G, Fargard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Watschinger B, Arbeiter K, Auer J, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *J Hyperton* 2013; 17: 99–108.
- Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272–98.
- Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996; 93: 697–703.
- Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in patients. *J Hypertens* 2011; 29: 1253–69.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086–97.
- ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–37.
- Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coro-

nary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.

11. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al.; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.

12. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–68.

13. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–31.

14. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al.; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939–46.

15. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342–51.

16. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918–29.

17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.

18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.

19. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD004349.

20. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, et al. Systematic review: blood pressure target in

chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541–8.

21. Hypertension Detection and Follow-Up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the hypertension detection and follow-up program. *N Engl J Med* 1982; 307: 976–80.

22. Zhang Y, Zhang X, Liu L, et al. Is a systolic blood pressure target < 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 1500–8.

23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127> [gesehen 02/2015]

24. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2037–114.

25. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009; 27: 1509–20.

26. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.

27. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens* 2009; 27: 923–34.

28. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.

29. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196–202.

30. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31: 649–54.

31. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685–97.

32. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assess-

ment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 1007–14.

33. NAVIGATOR Study Group; McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477–90.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer

Geboren 1966 in Schärding/Inn. Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien, 1991 Promotion zum Dr. med. univ., 1991–1994 Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin, 1994–1999 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin im Klinikum Wels, 2000–2007 Oberarzt an der kardiologischen Abteilung am Klinikum Wels; 2003 Habilitation für Innere Medizin/Kardiologie an der Karl-Franzens-Universität Graz, seit 2012 Universitätsprofessor; Additivfacharzt für Kardiologie, Interne Intensivmedizin und Geriatrie, 2007–2012 Leiter der kardiologischen Abteilung und des Herzkatheterlabors im Krankenhaus Simbach (D); seit 2007 Primarius der Abteilung für Kardiologie, Interne Intensivmedizin und Akutgeriatrie im Krankenhaus St. Josef Braunau, seit 2003 Fellow der European Society of Cardiology, seit 2012 Fellow des American College of Cardiology, Mitglied des Editorial Boards zahlreicher nationaler und internationaler Journale einschließlich *European Heart Journal* und *Atherosclerosis*.



Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Watschinger

Geboren 1959 in Wien. Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien, 1984 Promotion zum Dr. med. univ., 1984–1986 Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin, 1986–1991 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der II. Medizinischen Universitätsklinik Wien. Forschungsaufenthalte in New York (Downstate Medical Center, Brooklyn, 1986) und Boston (Harvard Medical School, Brigham Women's Hospital, Renal Division, 1992–1994); 1994 Instructor of Medicine, Harvard University, Boston. Seit 1995 Oberarzt, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, als Leiter der Bettenstation, Ambulanz, Tagesstation, Hämodialyse und Peritonealdialyse sowie als Konsiliararzt tätig. 1994 Habilitation für Innere Medizin, seit 1996 Additivfacharzt für Nephrologie.



Durch meine Brille: Leitlinien – Hilfe oder Entmündigung?

J. Slany

Diese Frage wurde vor Kurzem in einem ärztlichen Internetforum aufgeworfen. Die Antworten pendelten nicht überraschend zwischen den beiden Ansichten. Diese sind durchaus bedenkenswert. Da gibt es offenbar gar nicht so wenige Ärzte, die auf Leitlinien und Wissenschaft pfeifen und lieber alles ihrer Erfahrung und Intuition überlassen. Nichts gegen Erfahrung, wenn sie die aktuellen Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft berücksichtigt. Also, doch Studium der Leitlinien oder der entsprechenden Publikationen, sonst bleibt man unweigerlich auf seinen ersten Erfahrungen während der Ausbildungszeit sitzen. In meinem persönlichen Fall wären dies die Behandlung der Herzinsuffizienz mit hohen Dosen von Digitalis und Lasix sowie die der schweren Hypertonie mit hochdosierten Thiaziden kombiniert mit Rauwolfia-Alkaloiden. „Leichte“ Hypertonien mit Blutdruck < 180/110 mmHg wären sowieso keine Therapieindikation.

Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen mit großer Regelmäßigkeit, dass speziell im niedergelassenen Bereich die aktuellen Leitlinien wenig bis gar nicht bekannt sind und, wenn doch bekannt, vielfach ignoriert werden. Noch druckfrisch ist eine Publikation der Zeitschrift *The New England Journal of Medicine*, die zu dem Schluss kommt, dass durch die Implementierung der aktuellen Hochdruck-Leitlinien und das Erreichen des Therapieziels allein in den USA 56.000 kardiovaskuläre Ereignisse und 13.000 Todesfälle pro Jahr vermieden werden könnten und obendrein erfreuliche Kosteneinsparungen möglich wären [1]. Wenn wir das ernst nehmen – und das sollten wir – müssen wir alles daransetzen, die bekannten Therapieziele zu erreichen. Dass wir in Österreich was Blutdruckkontrolle betrifft im Ländervergleich eher im unteren Drittel herumtölpeln, wurde wiederholt gezeigt. Schuld daran sind selbstverständlich die Patienten, die die Medikamente nicht einnehmen. Hand aufs Herz: Unterscheidet sich die Mentalität von Frau und Herrn Österreicher wirklich so sehr von der eines Kanadiers oder US-Bürgers (deren Vorfahren vielleicht aus Österreich stammen)? Oder liegt es doch an der in Österreich verbreiteten Einstellung, dass eh alles C. Wurst ist? Oder an der vorausseilenden Angst vor möglichen Nebenwirkungen? Oder auch an einer gewissen Gleichgültigkeit der behandelnden Ärzte?

Nehmen wir mal die Kollegen ernst, die meinen, auf Basis ihrer Erfahrungen auf Leitlinien verzichten zu können, und stellen ein Exempel auf: In jeder Allgemeinpraxis gibt es Patienten mit Vorhofflimmern. Praxis 1: Von 25 solchen Patienten erleidet trotz Verzicht auf Antikoagulation kein einziger im Verlauf von 5 Jahren einen Schlaganfall; ergo lehrt die Erfahrung, dass diese unnötig ist. Praxis 2: Von 25 antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern erleiden 2 schon im 1. Jahr eine Blutungskomplikation; ergo lehrt die Erfahrung, dass Antikoagulation gefährlich ist und vermieden werden sollte. Wir können uns vorstellen, zu welchem Schluss die erfahrungsgläubigen Kollegen der beiden Praxen kommen, wenn sie

sich austauschen. Bei der Hochdruckbehandlung ist der Nutzen einer Behandlung noch weit schwieriger zu erkennen, treten doch Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Co, wenn überhaupt, erst nach jahre- bis jahrzehntelanger Latenz auf. Bis dahin lehrt die Erfahrung, dass dieses und jenes Medikament vom Patienten nicht vertragen wird und dieser immer wieder über Schwindel, Kopfweh oder weiß der Kuckuck was klagt. Die in den Beipackzetteln angebotene Palette an Nebenwirkungen ist ja erfrischend breit.

Wer auf seine Erfahrung pocht, argumentiert gerne damit, dass Leitlinien das Machwerk von Industrie-gesponserten Meinungsbildnern und somit nicht objektiv sind. Das mag in marginalen Details zutreffen, vor allem dort, wo es um den Einsatz bestimmter Medikamente geht. Es passiert auch immer wieder, dass Empfehlungen vergangener Jahre anlässlich von Updates zurückgenommen werden. Damit muss man leben. Aber es ist besser, einen Irrtum zu korrigieren, als ihn zu tradieren. Soweit ich diverse Leitlinien einschätze, waren diese Irrtümer im letzten Jahrzehnt immer banal und haben wohl kaum Schäden angerichtet. Der potenzielle Unterschied in der Auswirkung einer systolischen Blutdrucksenkung auf 125 oder 135 mmHg ist in beobachtbaren Zeiträumen so geringfügig, dass er nicht erfasst werden kann und somit nicht evidenzbasiert ist. Der Unterschied im Effekt einer Drucksenkung auf 135 oder 145 mmHg ist hingegen sehr wohl in Studien erfassbar, nicht aber vom einzelnen Arzt erfassbar. Hier hilft, ähnlich wie bei vielen anderen vorbeugenden Maßnahmen (Lipidsenkung, Impfungen!), nur das Vertrauen auf die wissenschaftliche Datenlage, die bei entsprechender Evidenz Eingang in die Leitlinien findet. Es ist eben nicht so, dass Haarausfall oder Schlaflosigkeit sofort der jeweiligen Medikation zuzuschreiben sind, ein Schlaganfall bei unbehandelter Hypertonie hingegen dem Schicksal. Apropos: Gemäß einer Umfrage von 2013 unter 500 Österreichern glauben 3 von 4 Befragten an die Macht des Schicksals, zwei Drittel an Schutzengel. Es ist zu hoffen, dass wenigstens 3 von 4 österreichischen Ärzten an die Wissenschaft und ihre Daten glauben und einen Schutzengel nur dort in Anspruch nehmen, wo er gelb ist und ihr verärgeltes Auto wieder in Schwung bringt.

Der Erfahrungsapologet argumentiert auch gerne damit, dass ihm die Praxis keine Zeit für das Literaturstudium lässt. Genau dies ist der Grund, warum sich vielbeschäftigte Spezialisten Zeit und Mühe nehmen, die Publikationen zu einem bestimmten Thema durchzuackern und sich zusammenzusetzen, um den Sukkus aus zahlreichen, oft vielen hunderten und mitunter einander widersprechenden Arbeiten zu einer kohärenten und lesbaren Leitlinie zu verdichten.

Von einer Entmündigung durch die Leitlinien kann keine Rede sein. Moderne Leitlinien formulieren unmissverständlich, dass es sich bei ihnen um keine Vorschriften, aber um wohlbegründete Ratschläge, deren Umsetzung genug Spiel-

raum für individuelle Entscheidungen lässt, handelt. Eine gute persönliche Erfahrung mit dem Zweitlinien-Antihypertensivum „XY“ ist ein nachvollziehbares Argument, sofern damit die Therapieziele erreicht werden. Im Prinzip sollte jedes Abweichen von den Empfehlungen der Leitlinien beim individuellen Patienten rational begründbar sein. Also: Ja zu Erfahrung und Intuition (letztere kann besonders bei der Diagnose wertvoll sein), aber immer auf Basis evidenzbasierter Medizin, wie sie in Leitlinien zusammengefasst ist.

Literatur:

1. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med* 2015; 372: 447–55.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Slany

A-1090 Wien

Mariannengasse 21

E-Mail: joerg@slany.org

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

■ Save the date – Vorankündigung der Veranstaltungen 2015

Die **Gemeinsame Jahrestagung 2015** der ÖGH und ÖGN ist vom 1.–3. Oktober 2015 in Alpbach geplant. Die besten Abstracts werden prämiert und in den Hauptsitzungen präsentiert.

Die Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie veranstaltet wieder den **ÖGH Basiskurs Hypertonie** und lädt Sie zur Teilnahme ein. Die Fortbildung wird vom 24.–25. April 2015 im Seegasthof Oberndorfer in Attersee stattfinden. Der 2-tägige Basiskurs zur Hypertonie, ihrer Diagnostik und Therapie bringt die vielfältigen Facetten des Hochdrucks als Risikofaktor für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen näher und vertieft das Verständnis für verschiedene Probleme im Zusammenhang mit der Hochdruckerkrankung und ihrer Behandlung. Besonderer Wert wird auf Praxisnähe gelegt. Alle Vorträge werden durch Beispiele aufgelockert, die interaktiv mit den Teilnehmern diskutiert werden. Die Veranstaltung wird als Basiskurs für die Erlangung des **Hochdruckdiploms** anerkannt.

Die **ESH Summer School** (nur für Ärzte mit angestrebtem oder erworbenem Hochdruckdiplom) findet vom 19.–25. September 2015 im Schloss Hernstein in Österreich statt.

Anmeldungen jeweils über das Sekretariat der ÖGH bei Frau Kathi Heinemann, E-Mail: kathi.heinemann@gmx.at

25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, June 12–15, 2015. MICO Milano Congressi, North Wing, Via Gattamelata, Gate 14, Milan, Italy. Näheres finden Sie auf <http://www.esh2015.org>





European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2013; 14: Nr. 56*

Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei hypertensiven Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

P. A. Sarafidis¹, L. M. Ruilope²

¹Section of Nephrology and Hypertension, ^{1st} Department of Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece;

²Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

■ Einleitung

ACE-Hemmer (ACEI) und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) werden als First-line-Therapie bei hypertensiven Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) empfohlen. Die relevante Evidenz erstreckt sich von Hintergrundstudien, die zeigten, dass die Blutdrucksenkung mit Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) blockieren, eine bessere funktionelle und strukturelle Erhaltung der Niere ergab, bis zu großen Outcome-Trials, die zeigen konnten, dass diese Medikamente die Progression der CKD effektiver als andere Antihypertensiva verlangsamen [1]. Jedoch zeigten Studien in Populationen mit weniger fortgeschrittener Nephropathie [2, 3], dass kein zusätzlicher Nutzen für RAAS-Blocker im Vergleich zu anderen Medikationen besteht und eine kombinierte RAAS-Blockade das Risiko für akutes Nierenversagen zu erhöhen scheint [4]. In diesem Bericht diskutieren wir Ergebnisse aus Studien mit harten renal Endpunkten, um eine Klärung der Wertigkeit der RAAS-Blockade bei unterschiedlichen hypertensiven Patienten mit CKD zu versuchen.

■ RAAS-Blockade bei proteinurischer Nierenerkrankung

Die erste große Studie zu renoprotektiven Effekten der RAAS-Blockade der Collaborative Study Group umfasste 409 Patienten mit Typ-1-Diabetes und eindeutiger Nephropathie (Proteinexkretion > 0,5 g/Tag, Serumkreatinin [SCr] ≤ 2,5 mg/dl), die randomisiert Captopril oder Placebo erhielten [5]. Captopril zeigte eine 43%ige Risikoreduktion der Verdoppelung von SCr, eine 50%ige Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod und Dialyse- oder Transplantationspflichtigkeit sowie eine 30%ige Reduktion der Albuminurie. Die RENAAL-Studie zeigte bei 1513 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Makroalbuminurie (durchschnittliches SCr 1,9 mg/dl, mittlere Albumin/Kreatinin-Ratio [ACR] 1,2 g/g), dass Losartan den primären Endpunkt aus SCr-Verdoppelung, ESRD („end-sta-

ge renal disease“) und Tod um 16 % sowie die Albuminurie um 35 % im Vergleich zu Placebo reduzierte [6], wobei beide Gruppen ähnliche Blutdrucksenkungen erreichten. Ähnliche Ergebnisse erzielte die IDNT-Studie, in der 1715 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hypertonie (durchschnittliches SCr 1,7 mg/dl, Proteinurie 2,9 g/Tag) untersucht wurden. Die Behandlung mit Irbesartan ergab eine Reduktion des Endpunktes aus SCr-Verdoppelung, ESRD und Tod um 20 % im Vergleich zu Placebo und um 23 % im Vergleich zu Amlodipin. Die Proteinurie sank in der Irbesartan-Gruppe um 33 %, in der Amlodipin-Gruppe um 6 % und unter Placebo um 10 % [7].

Studien an Patienten mit nichtdiabetischer proteinurischer Nierenerkrankung untermauern die Anwendung der RAAS-Blockade zum Erhalt der Nierenfunktion. In der REIN-Studie wurden Patienten mit mittlerem SCr von 2,4 mg/dl und Proteinurie > 3 g/d untersucht. Die Gabe von Ramipril war mit einer signifikanten Reduktion der Proteinurie, der Abnahme der GFR und dem Risiko einer Verdoppelung von SCr sowie einer Entwicklung von ESRD im Vergleich zu Placebo assoziiert, auch nach Berücksichtigung der Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes [8]. In der AASK-Studie wurden 1094 Afroamerikaner mit hypertensiver Nierenerkrankung, mittlerem SCr von 2,2 mg/dl und Proteinurie von 0,6 g/d in eine Ramipril-, Amlodipin- oder Metoprolol-Gruppe randomisiert. Die Patienten der Ramipril-Gruppe wiesen eine Reduktion von 36 % des zusammengesetzten Endpunktes (50 % Abnahme der GFR, ESRD oder Tod) im Vergleich zu Amlodipin und von 22 % im Vergleich zu Metoprolol auf [9]. In einer weiteren Studie an 224 Patienten mit weiter fortgeschrittener Nierenerkrankung (SCr 3,1–5,0 mg/dl, Proteinurie 1,6 g/d) [10] war die Gabe von Benazepril assoziiert mit einer 43%igen Reduktion der Verdoppelung von SCr, ESRD und Tod, einer 23%igen Verringerung des Rückganges der Nierenfunktion und einem 2,5-fachen Rückgang der Proteinurie verglichen mit Placebo. Diese Benefits schienen von einer besseren Blutdruckkontrolle unabhängig zu sein.

*Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von J. Slany

Sekundäranalysen der obigen Studien veranschaulichten den Stellenwert der Proteinurie für die CKD-Progression, ebenso

die Wertigkeit der RAAS-Blockade bei proteinurischen Nierenerkrankungen. Einerseits konnten sie einen direkten Zusammenhang zwischen der Ausgangs-Proteinurie und dem Risiko des Erreichens des primären Endpunktes zeigen. Andererseits entsprach der renoprotektive Effekt der RAAS-Blocker dem Grad der Proteinurie-Reduktion in den ersten Follow-up-Monaten [11, 12]. Ebenso schien das Stadium der Nierenerkrankung für den Nutzen der RAAS-Blockade ausschlaggebend zu sein. In der Collaborative Study Group erzielten die Patienten mit einem Ausgangs-SCr > 2,0 mg/dl die größten Benefits einer Captopril-Gabe, d. h. eine 74%ige Reduktion des Verdoppelungsrisikos von SCr verglichen mit Placebo, wohingegen bei Patienten mit SCr < 1,0 mg/dl nur eine 4%ige Reduktion dieses Endpunktes unter Captopril erreicht wurde [5]. Daten aus einer Metaanalyse mit nichtdiabetischen Patienten belegen die bessere Renoprotektion durch RAAS-Blockade bei jenen Patienten, die eine ausgeprägtere Proteinurie aufwiesen, als bei jenen mit einer Proteinexkretion < 0,5 g/d verglichen mit anderen Antihypertensiva [13]. Es gibt keine Daten, um einen möglichen Unterschied in der Renoprotektion zwischen ACEIs und ARBs zu zeigen. Die DETAIL-Studie, die Enalapril und Telmisartan an 250 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Albuminurie von 11–999 µg/min untersuchte, ergab ähnliche Effekte beider Medikationen auf GFR, Serumkreatininspiegel, Albuminurie sowie ESRD und Mortalität [14].

■ RAAS-Blockade bei früher oder nicht-proteinurischer Nierenerkrankung

Obwohl die Vorteile von RAAS-Blockern bei Patienten mit Proteinurie oder Nierenerkrankung mit progredientem Verlauf (z. B. diabetische Nephropathie) auf solidem Hintergrund und klinischer Evidenz basieren, wurden die Effekte dieser Medikationen auf hypertensive Patienten mit CKD oder reduzierter Nierenfunktion ohne Proteinurie nicht im Speziellen untersucht. Diese Causa ist jedoch von großer Bedeutung, da – bei gängiger CKD-Definition – 40 % der erwachsenen Population > 70 Jahre eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² aufwiesen, jedoch nur 5 % eine Makroalbuminurie. Unter hypertensiven Patienten hatten 15 % eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (bis zu 30 % bei den > 65-Jährigen), jedoch wiederum nur 5 % eine Makroalbuminurie [15, 16].

Das erste Mal infrage gestellt wurde die renoprotektive Wirkung von ACEIs und ARBs durch eine Metaanalyse [17], der zufolge jegliche Evidenz hinsichtlich der Renoprotektion dieser Substanzen aus placebokontrollierten Studien stammt, in denen erhebliche Blutdruckdifferenzen zugunsten der aktiven Behandlung beobachtet wurden; hingegen in Studien, die aktive Behandlungen verglichen, zeigten sich keine Unterschiede bei Patienten mit diabetischer Nephropathie und nur geringe blutdruckunabhängige Benefits bei Patienten mit nicht-diabetischer Nephropathie. Diese Metaanalyse wurde jedoch aufgrund verschiedener methodologischer Gründe sehr kritisiert, insbesondere hinsichtlich der offensichtlichen Vermischung der Populationen mit unterschiedlichen Stadien des CKD-Spektrums [1, 18]. Gewiss waren die Schlüsse dieser Analyse zu schwach, um die klaren Ergebnisse von Outcome-Studien hinsichtlich der RAAS-Blockade bei proteinurischer Nierenerkrankung zu widerlegen, jedoch lenkten sie die Auf-

merksamkeit auf die Renoprotektion in Frühstadien der CKD. Ein darauffolgendes systematisches Review stellte die Relevanz von Guidelines zur Anwendung von ACEIs und ARBs zur Renoprotektion bei älteren Patienten mit reduzierter eGFR infrage, da drei Viertel der Studien, auf denen diese Guidelines basierten, keine Patienten > 70 Jahre inkludierten und nur eine Studie (ALLHAT) einen nennenswerten Anteil an älteren Patienten aufwies [16].

Die ABCD-Studie [2] umfasste eine Population mit früher CKD, d. h. 470 hypertensive Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer Ausgangs-Kreatinin-Clearance um 85 ml/min/1,73 m²; nur 18 % hatten eine Mikroalbuminurie. Die Teilnehmer wurden randomisiert zu Nisoldipin oder Enalapril sowie zu einer intensiven oder moderaten Blutdruckeinstellung im 2x2-Schema zugeteilt. Über einen Follow-up-Zeitraum von 5,3 Jahren zeigte sich kein Unterschied in der Kreatinin-Clearance zwischen den beiden Behandlungsgruppen, wiewohl Enalapril unerwünschte Ereignisse signifikant reduzierte. Jedoch wurde der entscheidende Endpunkt, die ESRD-Inzidenz, nicht registriert und es ist nicht bekannt, ob eine längere Nachbeobachtung andere Ergebnisse gebracht hätte.

In den letzten Jahren wurden Daten zur Renoprotektion in Populationen mit geringem Progressionsrisiko der Nierenerkrankung aus Sekundäranalysen kardiovaskulärer Studien zugänglich gemacht. Die ALLHAT-Studie randomisierte > 33.000 Patienten mit Hypertonie und zumindest einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor zur Behandlung mit Chlorthalidon, Amlodipin oder Lisinopril mit einem primären kardiovaskulären Outcome. In Anlehnung an die Ausschlusskriterien eines SCr > 2,0 mg/dl und die Behandlung mit einem ACE-Hemmer wegen zugrunde liegender Nierenerkrankung betrug die durchschnittliche eGFR 78 ml/min/1,73 m², das mittlere Alter lag bei 67 Jahren. Die Harnproteinexkretion wurde nicht untersucht, aber Patienten mit Proteinurie wären wohl in der Minderzahl gewesen. Am Studienende war die eGFR in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon- bzw. Lisinopril-Gruppe (75 vs. 70 bzw. 71 ml/min/1,73 m²). Zusätzlich ergaben *Post-hoc*-Analysen keine Differenz in der Inzidenz von ESRD oder einer mindestens 50%igen Abnahme der GFR zwischen den 3 Gruppen in der Gesamtkohorte sowie bei den Patienten mit geringer (60–89 ml/min/1,73 m²) oder moderat-schwerer (< 60 ml/min/1,73 m²) Reduktion der Ausgangs-GFR [3]. Die Autoren der ALLHAT-Studie kommentierten die Ergebnisse, dass die Teilnehmer mit verringerter renalener Funktion wohl als Patienten mit ischämischer Nierenerkrankung anzusehen sind, für die ein überwältigender renoprotektiver Effekt mit ACE-Hemmern ohnehin nicht zu erwarten sei.

Die Ergebnisse des ACCOMPLISH-Trials hinsichtlich Niere unterstreichen das bisher Gesagte [19]. In dieser Studie wurden 11.506 Patienten mit Hypertonie und hohem kardiovaskulärem Risiko randomisiert in eine Gruppe mit Benazepril plus Amlodipin und eine Gruppe mit Benazepril plus Hydrochlorothiazid aufgeteilt. Die Studie wurde frühzeitig aufgrund des Vorteils in der 1. Gruppe hinsichtlich des primären kardiovaskulären Outcomes beendet. 65 % der Teilnehmer waren > 65 Jahre alt, 60 % davon Diabetiker, die mittlere eGFR lag bei 79 ml/min/1,73 m² und 19 % bzw. 5 % der Grundgesamtheit wie-

sen eine Ausgangs-Mikro- bzw. -Makroalbuminurie auf. Die Benazepril-Amlodipin-Gruppe wies eine langsamere Abnahme der eGFR ($-0,88$ vs. $-4,22$ ml/min/1,73 m² pro Jahr) auf sowie eine 48%ige Reduktion der Inzidenz der SCr-Verdoppelung, des Absinkens der eGFR < 15 ml/min/1,73 m² sowie der Dialyse verglichen mit der Benazepril-Hydrochlorothiazid-Gruppe, obwohl diese die ACR weniger effektiv verringerte [19]. Die Ergebnisse von ALLHAT und ACCOMPLISH stehen im Gegensatz zur IDNT-Studie, in der Amlodipin die Abnahme der Nierenfunktion zu beschleunigen schien [7], möglicherweise aufgrund der Unterschiede der Studienpopulationen. In Studienpopulationen mit einem Alter > 65 Jahre, einer mittleren eGFR > 60 ml/min/1,73 m² sowie einer niedrigen Prävalenz von Mikroalbuminurie scheint ein besserer Erhalt der Nierenfunktion durch die Gabe von Dihydropyridin-Kalziumantagonisten als durch RAAS-Blocker oder ein Thiazid einsehbar.

■ Kombinierte RAAS-Blockade

Aufgrund des Fehlens einer spezifischen Therapie bei fortgeschrittener Nephropathie wurde eine aggressive RAAS-Blockade als günstig hinsichtlich der Nierenprotektion angesehen [1]. In kurzen und kontrollierten Studien an Patienten mit proteinurischer Nephropathie konnte gezeigt werden, dass ein einzelner RAAS-Blocker in ultrahoher Dosis (das 2–3-Fache der Maximaldosis für Hypertonie) oder eine Kombination zweier Medikamente die Proteinurie mehr reduzierte als eine maximale Einfachblockade [20, 21].

Auf dieser Basis erschienen die Ergebnisse der COOPERATE-Studie von 2003, die große Vorteile einer Kombination aus ACEIs und ARBs auf harte renale Endpunkte bei nichtdiabetischer CKD zeigen konnte, wie erwartet. Sie sorgten allerdings für Verwirrung in der nephrologischen Community, als sich die ganze Untersuchung als Fälschung erwies. Andere Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Proteinurie durch die zusätzliche Gabe eines Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten zur Grundmedikation von ACEIs oder ARBs. Die Begründung für diese Kombination ist der Umstand, dass bei Patienten mit CKD der Plasma-Aldosteronwert hoch ist und zu einer Niereninsuffizienz beitragen kann, wohingegen die Anwendung von ACEIs oder ARBs nicht automatisch in einer Verminderung der Aldosteronwerte resultiert [1]. Nutzen und Risiken (z. B. Hyperkaliämie) dieses Vorgehens bei CKD-Patienten sind jedoch durch kontrollierte Studien mit harten renal Endpunkten zu überprüfen, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Es wurde erwartet, dass die ONTARGET-Studie mit 23.400 Patienten mit vorangegangenen kardiovaskulärem Ereignis, die randomisiert in Gruppen mit Maximaldosis von Ramipril, Telmisartan sowie deren Kombination eingeteilt wurden, eine definitive Antwort hinsichtlich der Wertigkeit einer doppelten RAAS-Blockade geben würde. In Bezug auf die Renoprotektion ergab diese Studie wertvolle Ergebnisse, die aber aufgrund der Populationseigenschaften nicht relevant hinsichtlich proteinurischer Erkrankungen waren. Das mittlere Alter lag bei 66,5 Jahren und 68 % der Teilnehmer hatten eine Hypertonie, 37 % Diabetes, 23 % eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m², jedoch nur 13 % eine Mikroalbuminurie und 3 % eine offenkundige

diabetische Nephropathie. Nebst einer höheren Inzidenz für Hypotonie und Hyperkaliämie war in der Kombinationstherapiegruppe der renale Outcome Dialyse sowie SCr-Verdoppelung um 24 % höher als mit Ramipril – dies aufgrund einer signifikanten Differenz in der Dialyse wegen akuten Nierenversagens, die in den Endpunkt inkludiert wurde, wohingegen das Risiko einer SCr-Verdoppelung und chronischen Dialyse keine Unterschiede zeigte [4]. Zusätzlich stieg die Albuminexkretion im Harn in allen 3 Gruppen im Laufe des Follow-ups an, mit dem geringsten Wert in der Kombinationstherapiegruppe, was von manchen als Argument gegen die Verwendung der Proteinurie als renaler Zwischen-Outcome eingebracht wurde. Indessen können solche Schlüsse nicht aus einer Kohorte mit überwiegender Normoalbuminurie gezogen werden. Diese Ergebnisse zeigen jedoch die Risiken einer aggressiven RAAS-Blockade bei empfindlichen Patienten auf (in diesem Fall ältere Individuen mit reduzierter eGFR und normalem bis gut kontrolliertem Blutdruck) [22, 23].

Die Einführung des direkten Renin-Inhibitors Aliskiren in die klinische Praxis ermöglichte eine weitere Option der RAAS-Blockade bei Nephropathie mit dem theoretischen Vorteil der Prävention des Anstiegs der Reninaktivität, was eine „komplettere“ RAAS-Blockade erwarten ließ. Die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Grundtherapie mit Losartan reduzierte im AVOID-Trial signifikant die Proteinurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Makroalbuminurie verglichen mit Placebo [21]. Darauf aufbauend wurde die doppelblinde, placebokontrollierte ALTITUDE-Studie gestartet, um die Effekte von Aliskiren als Zusatzmedikation zu ACEIs oder ARBs vs. ACEIs oder ARBs alleine auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte bei 8561 Typ-2-Diabetespatienten zu untersuchen. Der vorzeitige Studienabbruch aufgrund von 69 % Ereignissen wie renale Komplikationen, Hyperkaliämie und Hypotonie in der Aliskiren-Gruppe [Anmerkung des Redakteurs: Das ist eine missverständliche Aussage in der Originalfassung des ESH-Newsletters, die suggeriert, es hätte 69 % Komplikationen gegeben. Korrekt müsste es heißen, dass die Studie zum Zeitpunkt, als 69 % der im gesamten Follow-up zu erwartenden Ereignisse aufgetreten waren, abgebrochen wurde, weil bei Fortsetzung kein positives Ereignis erhofft werden konnte.] wurde viel beachtet und als das Ende der Ära der doppelten RAAS-Blockade angesehen. Ein kürzlich publizierter Bericht hat verschiedene Fragen geklärt [24], unter anderem, dass bei keinem der Komponenten des primären Endpunkts ein Gruppenunterschied bestand (ausgenommen überlebter Herzstillstand). Die SCr-Verdoppelung war praktisch gleich und der Endpunkt aus ESRD, Dialyse und Tod aufgrund von Nierenversagen wies ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf. Der Blutdruck war in der Aliskiren-Gruppe um 1,3/0,6 mmHg niedriger und der ACR-Abfall um 14 % niedriger als in der Kontrollgruppe. Die wichtigste signifikante Differenz zwischen den Gruppen betraf den höheren Anteil an Patienten mit Hyperkaliämie (11,2 % vs. 7,2 %) sowie mit berichteter Hypotonie (12,1 % vs. 8,3 %) in der Aliskiren-Gruppe [24]. Es wird darauf hingewiesen, dass bedingt durch die Einschlusskriterien (Makroalbuminurie oder eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² mit Mikroalbuminurie oder eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² plus kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese) das mittlere Alter der Teilnehmer 65 Jahre betrug, 42 % eine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, 67 % eine eGFR

< 45 ml/min/1,73 m² und nur 58 % der Teilnehmer eine Makroalbuminurie hatten. Die inkludierten Teilnehmer hatten einen Ausgangsblutdruck von < 135/85 mmHg oder einen Blutdruck zwischen 135/85 und 170/110 mmHg und erhielten mindestens 3 Antihypertensiva. Daher lag der mittlere Ausgangsblutdruck bei 137/74 mmHg. 69 % der Teilnehmer erhielten zu einem ACE-Hemmer oder einem ARB zusätzlich ein Diuretikum.

Demzufolge schien ein großer Teil der ALTITUDE-Teilnehmer prädisponiert für Komplikationen durch die Blutdrucksenkung (tatsächlich war die Hypotonie bei Älteren und jenen mit Schleifendiuretika häufiger) und noch mehr durch die RAAS-Blockade. Die Hauptnebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, können direkt der „potenten“ RAAS-Blockade bei disponierten Individuen zugeschrieben werden [25]. Darüber hinaus war in Subgruppenanalysen von ALTITUDE das Risiko des primären Endpunktes bei Patienten mit Ausgangs-Kaliumwerten von ≥ 6 mmol/l signifikant höher – ein Ergebnis, das sich direkt auf den Endpunkt auswirkt. Letztlich ähnelte die Population von ALTITUDE eher der für eine kardiovaskuläre als für eine renale Endpunktstudie und zeigte einen großen Unterschied zu jener von AVOID. In diesem Sinne ist nach wie vor unbekannt, ob die duale RAAS-Blockade Vorteile hinsichtlich der Nierenprotektion in selektierten Patientengruppen erbringt (z. B. junge Patienten mit Proteinurie, erhaltener eGFR, ohne Gefäßerkrankungen und unter strikter Befolgung einer kaliumarmen Diät). Von der laufen-

den VA-NEPHRON-Studie wird die Antwort auf diese Frage erwartet. Hierzu wurden 1850 Patienten mit Diabetes und gesicherter Proteinurie randomisiert in eine Kombinationsgruppe von Losartan und Lisinopril sowie eine Gruppe mit Einnahme von Losartan alleine aufgeteilt.

■ Schlussfolgerungen

Die Anwendung der RAAS-Blockade zur Renoprotektion bei hypertensiven Patienten sollte vom Typ und Schweregrad der zugrunde liegenden Nephropathie abhängig gemacht werden. Einerseits haben große renale Endpunktstudien gezeigt, dass ACEIs und ARBs zweifellos ein Fortschreiten der CKD in eine ESRD bei Patienten mit diabetischer und nichtdiabetischer proteinurischer Nierenerkrankung verlangsamen, ebenso eine Progression von Mikro- zu Makroalbuminurie bei Nierenerkrankungen mit vorhersagbarem Verlauf (d. h. diabetische Nephropathie; Tab. 1) [1]. Derzeit gibt es keine harten Daten, die eine kombinierte RAAS-Blockade bei allen Nierenerkrankungen favorisieren. Der Stellenwert dieses Ansatzes bei proteinurischer Nephropathie ist noch in Erforschung. Auf der anderen Seite offenbaren Subanalysen großer kardiovaskulärer Studien keine besonderen Vorteile der RAAS-Blockade bei Patienten mit Hypertonie, Normoalbuminurie und erhaltener eGFR, jedoch mögliche Probleme (insbesondere unter Kombinationstherapie) bei empfindlichen Individuen (d. h. Ältere mit CVD in der Anamnese und ischämischer Nierenschädigung) [23, 25]. Daher ist eine Anwendung der RAAS-

Atorvalan®

Atorvastatin



- laktosefrei
- zuckerfrei
- teilbar*



Tabelle 1: Bevorzugte First-line-Medikamente für Patienten mit Hypertonie und CKD, basierend auf Evidenz aus renalen und kardiovaskulären Studien.

Art der Nierenerkrankung	Normalalbuminurie (< 30 mg/d oder ACR < 30 mg/g)	Mikroalbuminurie (30 – 300 mg/d oder ACR 30 – 300 mg/g)	Makroalbuminurie (> 300 mg/d oder ACR > 300 mg/g) oder klin. Proteinurie ($> 0,5$ g/d)
Nichtdiabetische Nierenerkrankung	Keines bevorzugt	Keines bevorzugt	ACEIs oder ARBs*
Diabetische Nierenerkrankung	ACEIs oder ARBs**	ACEs oder ARBs**	ACEIs oder ARBs*

*Basierend auf kurzzeitigen, kontrollierten Studien mit Proteinurie als Outcome. Ultrahochdosen von ACEIs oder ARBs oder duale Therapie mit konventionellen Dosen von ACEIs, ARBs, Aliskiren oder Spironolaktone können mit Vorsicht von erfahrenen Ärzten bei selektierten Patienten mit hohen Proteinuriewerten und niedrigem Komplikationsrisiko bei aggressiver RAAS-Blockade versucht werden (siehe Text);
**RAAS-Blocker können die Progression bei typischer diabetischer Nephropathie von Normo- zu Mikroalbuminurie und von Mikro- zu Makroalbuminurie reduzieren. Keine spezifischen Medikamente sind indiziert bei Patienten mit Diabetes, Normoalbuminurie und anderen Ursachen einer reduzierten eGFR (insbesondere bei älteren Patienten).

Blockade bei diesen Patienten immer gegen das mögliche Risiko abzuwägen. Bei jedem Patienten sollte die Verschreibung dieser Medikamente unter engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion in Anlehnung an die Ausgangs-eGFR erfolgen, um eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion sowie relevante Komplikationen bei Patienten mit undiagnostizierter ischämischer Nierenschädigung zu vermeiden.

Literatur:

1. Sarafidis PA, Kholos N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 12–26.
2. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54–B64.
3. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936–46.
4. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–53.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.

6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
8. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
9. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–31.

10. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131–40.
11. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–20.
12. Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947–53.
13. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73–87.
14. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–61.
15. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180–8.
16. O'Hare AM, Kaufman JS, Covinsky KE, et al. Current guidelines for using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists in chronic kidney disease: is the evidence base relevant to older adults? *Ann Intern Med* 2009; 150: 717–24.
17. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs

on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–33.

18. Mann JF, McClellan WM, et al. Progression of renal disease – can we forget about inhibition of the renin-angiotensin system? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2348–51.
19. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–81.
20. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3038–45.
21. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–46.
22. Sarafidis PA, Bakris GL. Renin-angiotensin blockade and kidney disease. *Lancet* 2008; 372: 511–2.
23. Ruilope LM, Segura J, Zamorano JL. New clinical concepts after the ONTARGET trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 685–9.
24. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–13.
25. Sarafidis PA, Bakris GL. Does evidence support renin-angiotensin system blockade for slowing nephropathy progression in elderly persons? *Ann Intern Med* 2009; 150: 731–3.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 19

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 Gesamtcholesterin-, 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

Hypertension News-Screen

T. Weber

■ Blood Pressure and Incidence of Twelve Cardiovascular Diseases: Lifetime Risks, Healthy Life-Years Lost, and Age-Specific Associations in 1,25 Million People

Rapsomaniki E, et al. *Lancet* 2014; 383: 1899–911.

Abstract

Background: The associations of blood pressure with the different manifestations of incident cardiovascular disease in a contemporary population have not been compared. In this study, we aimed to analyse the associations of blood pressure with 12 different presentations of cardiovascular disease.

Methods: We used linked electronic health records from 1997 to 2010 in the CALIBER (CARDiovascular research using Linked Bespoke studies and Electronic health Records) programme to assemble a cohort of 1,25 million patients, 30 years of age or older and initially free from cardiovascular disease, a fifth of whom received blood pressure-lowering treatments. We studied the heterogeneity in the age-specific associations of clinically measured blood pressure with 12 acute and chronic cardiovascular diseases, and estimated the lifetime risks (up to 95 years of age) and cardiovascular disease-free life-years lost adjusted for other risk factors at index ages 30, 60, and 80 years. This study is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT01164371.

Findings: During 5.2 years median follow-up, we recorded 83,098 initial cardiovascular disease presentations. In each age group, the lowest risk for cardiovascular disease was in people with systolic blood pressure of 90–114 mmHg and diastolic blood pressure of 60–74 mmHg, with no evidence of a J-shaped increased risk at lower blood pressures. The effect of high blood pressure varied by cardiovascular disease endpoint, from strongly positive to no effect. Associations with high systolic blood pressure were strongest for intracerebral haemorrhage (hazard ratio 1.44 [95%-CI 1.32–1.58]), subarachnoid haemorrhage (1.43 [1.25–1.63]), and stable angina (1.41 [1.36–1.46]), and weakest for abdominal aortic aneurysm (1.08 [1.00–1.17]). Compared with diastolic blood pressure, raised systolic blood pressure had a greater effect on angina, myocardial infarction, and peripheral arterial disease, whereas raised diastolic blood pressure had a greater effect on abdominal aortic aneurysm than did raised systolic pressure. Pulse pressure associations were inverse for abdominal aortic aneurysm (HR per 10 mmHg 0.91 [95%-CI 0.86–0.98]) and strongest for peripheral arterial disease (1.23 [1.20–1.27]). People with hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or those receiving blood pressure-lowering drugs) had a lifetime risk of overall cardiovascular disease at 30 years of age of 63.3 % (95%-CI 62.9–63.8) com-

pared with 46.1 % (45.5–46.8) for those with normal blood pressure, and developed cardiovascular disease 5.0 years earlier (95%-CI 4.8–5.2). Stable and unstable angina accounted for most (43 %) of the cardiovascular disease-free years of life lost associated with hypertension from index age 30 years, whereas heart failure and stable angina accounted for the largest proportion (19 % each) of years of life lost from index age 80 years.

Interpretation: The widely held assumptions that blood pressure has strong associations with the occurrence of all cardiovascular diseases across a wide age range, and that diastolic and systolic associations are concordant, are not supported by the findings of this high-resolution study. Despite modern treatments, the lifetime burden of hypertension is substantial. These findings emphasise the need for new blood pressure-lowering strategies and will help to inform the design of randomised trials to assess them.

Funding: Medical Research Council, National Institute for Health Research, and Wellcome Trust.

Mega-Studie: Keine J-Kurve bei Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankung

In dieser Arbeit wird der Zusammenhang zwischen der Höhe des Office-Blutdrucks und dem Auftreten von 12 unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen (stabile Angina, instabile Angina, Myokardinfarkt, koronarer Tod ohne Vorzeichen, Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod, TIA, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutung, PAVK, abdominelles Aortenaneurysma sowie die Gesamtzahl kardiovaskulärer Erkrankungen) untersucht. Die Autoren aus Großbritannien verwenden elektronisch verknüpfte Patientenakten von 1,25 Millionen Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen von 225 „Primary Care“-Praxen. Die Nachbeobachtungsdauer beträgt im Mittel 5,2 Jahre, in dieser Zeit traten 83.089 Erstmanifestationen kardiovaskulärer Erkrankungen auf. Die Analyse erfolgt stratifiziert nach Altersgruppen (30–59 Jahre, 60–79 Jahre, ≥ 80 Jahre). Zusätzlich zur Berechnung des Risikos nach der Blutdruckhöhe (beginnend mit 90–114 mmHg systolisch und 60–74 mmHg diastolisch) wurde das Lebenszeitrisiko für Patienten mit Hypertonie (vs. Normotonie) berechnet. $\frac{1}{3}$ der Patienten hatte initial erhöhten Blutdruck ($> 140/90$), $\frac{1}{3}$ der Patienten wurde antihypertensiv behandelt. Die Kohorte war sonst relativ gesund: BMI 25,6 kg/m², 3,6 % Diabetes, 1,2 % Nierenerkrankungen, 1,8 % COPD.

In der primären Analyse war ein Anstieg des Blutdrucks um 20/10 mmHg (SBD/DBD) mit einem etwa 20–40%igen Anstieg des Risikos für alle kardiovaskulären Endpunkte assoziiert. Der Anstieg des relativen Risikos war bei jüngeren Patienten (30–59 Jahre) größer als bei älteren (60–79 Jahre) und alten (≥ 80 Jahre) Patienten. Bei keinem Endpunkt (mit der singulären Ausnahme koronarer Tod ohne Vorzeichen bei Patienten ≥ 80 Jahre und SBD < 115 mmHg) konnte ein Anstieg

des kardiovaskulären Risikos bei niedrigeren Blutdruckwerten nachgewiesen werden, auch nicht bei Patienten > 80 Jahre oder bei Blutdruckwerten von 90–114 mmHg systolisch oder 60–74 mmHg diastolisch.

Im Alter von 30 Jahren betrug das Lebenszeitrisko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Hypertonikern 63,3 %, bei Normotonikern 46,1 %. Ausgehend von einem Alter von 30 Jahren erkrankt ein Hypertoniker im Vergleich zum Normotoniker 5 Jahre früher kardiovaskulär.

Die Studie ist aufgrund ihrer schieren Größe natürlich bedeutsam. Sie zeigt zum Ersten, dass das kardiovaskuläre Risiko auch in einer relativ gesunden europäischen Population, die mit modernen kardiovaskulären Medikamenten behandelt ist, weiterhin hoch ist.

Zum Zweiten ist klar, dass die Assoziation zwischen Blutdruck und kardiovaskulären Erkrankungen in jeder Altersstufe direkt ist, d. h. je höher der Blutdruck, desto höher das Risiko. Bei Personen ohne frühere kardiovaskuläre Erkrankung existiert die berühmte J-Kurve nicht! Spezielle Patientengruppen wie jene mit nicht revaskularisierter koronarer Herzkrankung oder jene mit systolischer Herzinsuffizienz sind in der Studie allerdings nicht repräsentiert. Etwas überraschend ist, dass der diastolische Blutdruck auch bei alten Patienten nicht invers mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist. Typischerweise sind bei diesen Personen ein hoher Pulsdruck

und ein niedriger diastolischer Blutdruck Ausdruck einer hohen Gefäßsteifigkeit und mit einer schlechten Prognose verbunden. In dieser Studie wurde der Pulsdruck allerdings nur im Gesamtkollektiv und nicht in den einzelnen Altersgruppen untersucht.

Zum Dritten liefert die Studie indirekte Evidenz für die Behandlung relativ junger Patienten mit „milder“ Hypertonie (Grad-I-Hypertonie). Diese Patienten haben zwar ein niedriges Kurzzeitrisko für kardiovaskuläre Erkrankungen und sind in den bisherigen Therapiestudien aufgrund des erforderlichen langen (deutlich > 5 Jahre) Follow-ups nicht repräsentiert. Das Langzeitrisko ist aber nach den eindeutigen Resultaten der Studie auch bei diesen Personen deutlich erhöht.

Die wesentlichste Limitation der Studie ist die Verwendung nur einer oder weniger Office-Blutdruckmessung(en) zur Klassifizierung der Patienten. Wir wissen ja, dass aufgrund der Blutdruckvariabilität zahlreiche Messungen erforderlich sind, um einen Einzelpatienten richtig einzuschätzen.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Thomas Weber

Kardiologische Abteilung

Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42

E-Mail: thomas.weber3@liwest.at

Hypertension News-Screen

R. Zweiker

■ Effect of Self-Monitoring and Medication Self-Titration on Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients at High Risk of Cardiovascular Disease: The TASMIN-SR Randomized Clinical Trial

McManus RJ, et al. JAMA 2014; 312: 799–808.

Abstract

Importance: Self-monitoring of blood pressure with self-titration of antihypertensives (self-management) results in lower blood pressure in patients with hypertension, but there are no data about patients in high-risk groups.

Objective: To determine the effect of self-monitoring with self-titration of antihypertensive medication compared with usual care on systolic blood pressure among patients with cardiovascular disease, diabetes, or chronic kidney disease.

Design, Setting, and Patients: A primary care, unblinded, randomized clinical trial involving 552 patients who were aged at least 35 years with a history of stroke, coronary heart disease, diabetes, or chronic kidney disease and with baseline blood pressure of at least 130/80 mmHg being

treated at 59 UK primary care practices was conducted between March 2011 and January 2013.

Interventions: Self-monitoring of blood pressure combined with an individualized self-titration algorithm. During the study period, the office visit blood pressure measurement target was 130/80 mmHg and the home measurement target was 120/75 mmHg. Control patients received usual care consisting of seeing their health care clinician for routine blood pressure measurement and adjustment of medication if necessary.

Main Outcomes and Measures: The primary outcome was the difference in systolic blood pressure between intervention and control groups at the 12-month office visit.

Results: Primary outcome data were available from 450 patients (81 %). The mean baseline blood pressure was 143.1/80.5 mmHg in the intervention group and 143.6/79.5 mmHg in the control group. After 12 months, the mean blood pressure had decreased to 128.2/73.8 mmHg in the intervention group and to 137.8/76.3 mmHg in the control group, a difference of 9.2 mmHg (95%-CI, 5.7–12.7) in systolic and 3.4 mmHg (95%-CI, 1.8–5.0) in diastolic blood pressure following correction for baseline blood pressure. Multiple imputation for missing values gave similar results:

the mean baseline was 143.5/80.2 mmHg in the intervention group vs 144.2/79.9 mmHg in the control group, and at 12 months, the mean was 128.6/73.6 mmHg in the intervention group vs 138.2/76.4 mmHg in the control group, with a difference of 8,8 mmHg (95-% CI, 4.9–12.7) for systolic and 3.1 mmHg (95-% CI, 0.7–5.5) for diastolic blood pressure between groups. These results were comparable in all sub-groups, without excessive adverse events.

***Conclusions and Relevance:** Among patients with hypertension at high risk of cardiovascular disease, self-monitoring with self-titration of antihypertensive medication compared with usual care resulted in lower systolic blood pressure at 12 months.*

***Trial Registration:** isrctn.org Identifier: ISRCTN87171227.*

Verbesserte Blutdruckeinstellung mittels Titration von Antihypertensiva durch Patienten

Diese in Großbritannien vornehmlich in Ordinationen von 59 Hausärzten erarbeitete Studie zielt auf einen besonderen Bereich in der Behandlung von Patienten mit Hypertonie, nämlich die Möglichkeit der Selbsttitration von Medikamenten anhand von Ergebnissen der Blutdruckselbstmessung. Zwei Gruppen von Patienten wurden gebildet, um zu testen, ob eine solche Selbstbehandlung möglich ist und sich effektiv auf die Blutdruckeinstellung auswirkt. Die Interventionsgruppe (277 Patienten) sollte aufgrund eines vorgegebenen, aber individuell erstellten Algorithmus eine Therapieänderung vornehmen, wenn Blutdruckzielwerte nicht erreicht wurden. Die Kontrollgruppe (278 Patienten) wurde standardgemäß behandelt.

Um die Patienten in die Technik der Blutdruckselbstmessung zu unterweisen sowie ihnen den Therapiealgorithmus zu erklären, wurden im Artikel nicht näher definierte Schuleinheiten (Dauer? Curriculum?) durchgeführt. Als Ergebnis zeigt die Studie, dass mehr Medikamente in der sich selbst behandelnden Patientengruppe eingenommen wurden als in der Kontrollgruppe (vor allem Kalziumantagonisten und Thiazide). Die Blutdruckwerte waren nach 12 Monaten um 9/3 mmHg niedriger als in der Kontrollgruppe und 15/6 mmHg niedriger als bei Beginn der Studie.

Diese Studie reißt mit Sicherheit ein zentrales Problem in der Behandlung von Hypertonikern an: Wie viel Selbstverantwortung für ihre Erkrankung können wir unseren Patienten zutrauen?

Wie viel medizinisches Fachwissen über Wirkung und potenzielle Nebenwirkung von Antihypertensiva ist notwendig, um eine sichere und effektive Behandlung zu gewährleisten? Wie schon die Studie zeigt, ist nur ein kleiner Anteil der Patienten willens und auch tatsächlich in der Lage, diese Verantwortung wahrzunehmen (nur 555 von fast 11.000 prinzipiell dafür in Betracht gezogenen Patienten konnten eingeschlossen werden). Gerade bei einer lebensstilassozierten Erkrankung wie der Hypertonie ist aber eine hohe Eigenverantwortung sowohl in präventiver als auch in therapeutischer Hinsicht anzustreben, um dem Problem der Folgeerkrankungen Herr werden zu können. Eine wesentliche Voraussetzung ist sicherlich eine gute Unterweisung oder Schulung unserer Patienten. Was hält uns eigentlich davon ab, bereits in der Schule entsprechende Fakten über einen gesunden, aktiven Lebensstil und eine gesunde Ernährung zu vermitteln?

Eine Stärke der Studie ist die Form der Blutdruckmessung, bei der eine Serie von 6 Messwerten, erhoben mit einem automatischen Messgerät ohne Berücksichtigung des jeweils ersten Messwertes, zur Beurteilung der Blutdruckhöhe herangezogen wurde. Die Genauigkeit der Blutdruckmessung an sich kann mit einem solchen Vorgehen (z. B. 3 Messungen und Bilden des Mittelwertes aus dem Messwert 2 und 3) jedenfalls deutlich verbessert werden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass eine Selbsttitration von Medikamenten durch entsprechend geschulte Hypertoniker anhand von Ergebnissen der Blutdruckselbstmessungen in einem ausgesuchten Patientenkollektiv möglich und sicher ist. Als Endpunkte stehen bislang nur Blutdruckmesswerte zur Verfügung, eine Auswirkung auf harte Endpunkte wie Schlaganfall, Herzinfarkt und Mortalität steht noch aus. Für Österreich übertragen unterstützen diese Ergebnisse die Aussagen der Hypertonie-Richtlinien der ÖGH, die eine Unterweisung und aktive Einbindung von Patienten mit Hypertonie in das Management und die Therapie ihrer Erkrankung (z. B. durch Schulungsprogramme wie „herz.leben“) empfehlen.

Korrespondenzadresse:

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

Hypertension News-Screen

W. Lang

■ Efficacy of Nitric Oxide, With or Without Continuing Antihypertensive Treatment, for Management of High Blood Pressure in Acute Stroke (ENOS): A Partial-Factorial Randomised Controlled Trial

The ENOS Investigators. Lancet 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: High blood pressure is associated with poor outcome after stroke. Whether blood pressure should be lowered early after stroke, and whether to continue or temporarily withdraw existing antihypertensive drugs, is not known. We assessed outcomes after stroke in patients given drugs to lower their blood pressure.

Methods: In our multicentre, partial-factorial trial, we randomly assigned patients admitted to hospital with an acute ischaemic or haemorrhagic stroke and raised systolic blood pressure (systolic 140–220 mmHg) to 7 days of transdermal glyceryl trinitrate (5 mg per day), started within 48 h of stroke onset, or to no glyceryl trinitrate (control group). A subset of patients who were taking antihypertensive drugs before their stroke were also randomly assigned to continue or stop taking these drugs. The primary outcome was function, assessed with the modified Rankin Scale at 90 days by observers masked to treatment assignment. This study is registered, number ISRCTN99414122.

Findings: Between July 20, 2001, and October 14, 2013, we enrolled 4011 patients. Mean blood pressure was 167 (SD 19) mmHg/90 (13) mmHg at baseline (median 26 h [16–37] after stroke onset), and was significantly reduced on day 1 in 2000 patients allocated to glyceryl trinitrate compared with 2011 controls (difference –7.0 [95% CI –8.5 to –5.6] mmHg/–3.5 [–4.4 to –2.6] mmHg; both $p < 0.0001$), and on day 7 in 1053 patients allocated to continue antihypertensive drugs compared with 1044 patients randomised to stop them (difference –9.5 [95% CI –11.8 to –7.2] mmHg/–5.0 [–6.4 to –3.7] mmHg; both $p < 0.0001$). Functional outcome at day 90 did not differ in either treatment comparison – the adjusted common odds ratio (OR) for worse outcome with glyceryl trinitrate versus no glyceryl trinitrate was 1.01 (95% CI 0.91–1.13; $p = 0.83$), and with continue versus stop antihypertensive drugs OR was 1.05 (0.90–1.22; $p = 0.55$).

Interpretation: In patients with acute stroke and high blood pressure, transdermal glyceryl trinitrate lowered blood pressure and had acceptable safety but did not improve functional outcome. We show no evidence to support continuing prestroke antihypertensive drugs in patients in the first few days after acute stroke.

Funding: UK Medical Research Council.

Ausgangssituation

Bei ca. 75 % der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall bestehen in der Akutsituation erhöhte Blutdruckwerte, aber nur bei der Hälfte dieser Patienten ist eine Hypertonie bekannt. Meist sinkt der Blutdruck innerhalb der ersten 90 Minuten nach der Aufnahme ohne spezifische Medikation. Die Autoregulation der Hirndurchblutung, d. h. die Fähigkeit, die Hirndurchblutung über einen weiten Bereich des arteriellen Mitteldrucks (60 mmHg–120 [150] mmHg) konstant zu halten, ist im Randbereich des Infarktgeschehens (Penumbra) beeinträchtigt. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass in der Penumbra die Perfusion mit dem zerebralen Perfusionsdruck (arterieller Mitteldruck – Hirndruck) zunimmt. Ein rasches Absinken des Blutdrucks in der Akutsituation durch intravenöse Gabe von Nimodipin (Abnahme des diastolischen Blutdrucks > 20 mmHg) war mit einer Zunahme von Mortalität und Morbidität assoziiert [1]. Aus diesen Gründen wurde allgemein eine vorsichtige Blutdrucksenkung in der Akutsituation erst bei Werten > 200 – $220/110$ – 120 mmHg empfohlen, sofern keine Gründe für eine konsequentere Blutdrucksenkung vorliegen. Bei Patienten, die eine systemische Thrombolyse mit rt-PA erhalten, muss der Blutdruck auf Werte $< 185/110$ mmHg gesenkt werden. Andere Gründe für eine konsequentere Senkung des Blutdrucks sind Myokardischämie, hypertensives Lungenödem, Aortenaneurysma (als Ursache des Schlaganfalls) oder eine vorliegende Gerinnungsstörung. Eine Hypotonie liegt beim akuten Schlaganfall selten vor. Die häufigste Ursache ist eine Exsikkose, die auszugleichen ist. Andere Ursachen wie Herzinsuffizienz, Myokardischämie, Sepsis oder Aortendissektion erfordern eine individuelle Vorgangsweise.

Die Behandlung des Blutdrucks bei intrazerebralen Blutungen wurde durch INTERACT-1 und INTERACT-2 untersucht. Die INTERACT-2-Studie untersuchte die rasche Senkung auf einen systolischen Blutdruck < 140 mmHg bei Vorliegen einer primären intrazerebralen Blutung. Der Zielwert sollte innerhalb von 60 Minuten erreicht werden. Zielwert in der Kontrollgruppe war ein syst. RR < 180 mmHg. Der absolute Blutdruckunterschied zwischen beiden Gruppen betrug 14 mmHg. Das funktionelle Ergebnis nach 90 Tagen (mRS 0–2 als primärer Endpunkt) war tendenziell signifikant (OR: 0,87; CI: 0,74–1,01), alle sekundären Endpunkte waren signifikant besser in der Gruppe der intensiveren Blutdrucksenkung [2]. INTERACT-1 hatte bereits gezeigt, dass durch konsequentere Senkung des Blutdrucks in der Akutsituation das Hämatomwachstum reduziert werden kann [3].

ENOS-Studie

Die ENOS-Studie schloss Patienten mit ischämischem (83 %) und hämorrhagischem (17 %) Schlaganfall ein. Wesentliches Ausschlusskriterium war eine Notwendigkeit, den Blutdruck zu behandeln. Ansonsten konnten die Patienten eingeschlossen werden, wenn der systolische Blutdruck bei Aufnahme

zwischen 140 und 220 mmHg lag und die Therapie innerhalb von 48 Stunden begonnen werden konnte. Die Patienten wurden für eine Therapie mit transkutan verabreichtem Nitroglycerin (5 mg/Tag) vs. Placebo randomisiert. Patienten, die vor der Aufnahme eine antihypertensive Medikation hatten, wurden zusätzlich in 2 Gruppen randomisiert: Pausieren der Therapie vs. Fortsetzung der Therapie zu einem Zeitpunkt, wenn die Aufnahme oral oder über eine nasogastrale Sonde möglich war. Der primäre Zielpunkt war – wie in allen gegenwärtigen Schlaganfallstudien – Tod bzw. Ausmaß der Behinderung nach 90 Tagen, gemessen nach der Rankin-Skala. Es wurde eine Shift-Analyse durchgeführt, d. h. es wurden die Veränderungen innerhalb der Skala beurteilt. Das Ergebnis der Studie ist neutral: Weder die Gabe von Nitroglycerin noch das Fortsetzen bzw. das Beenden der antihypertensiven Vortherapie hatten einen Effekt auf den primären Endpunkt. Es gibt auch keinen Hinweis dafür, dass die Art des Schlaganfalls einen Unterschied macht (fehlende Interaktion zwischen Therapieeffekt vs. Art des Schlaganfalls), oder dafür, dass die Höhe des systolischen Blutdrucks bei Aufnahme das Ergebnis beeinflussen könnte (fehlende Interaktion zwischen Blutdruck bei Aufnahme vs. Art der Therapie). Natürlich gibt es eine Reihe von Schwächen in der Studie, die von 2001–2013 durchgeführt wurde und an der 173 Zentren teilnahmen, in der aber „nur“ 4011 Patienten rekrutiert wurden.

Konsequenzen

Die ENOS-Studie wird die gegenwärtige Praxis an den Schlaganfallstationen („stroke units“) nur wenig beeinflussen: Die INTERACT-Studien haben dazu geführt, dass bei Vorliegen einer intrazerebralen Blutung der Blutdruck frühzeitig nach dem Ereignis rascher gesenkt wird (Zielwert für den systolischen Blutdruck: 140 mmHg; *Anmerkung:* Bei INTERACT lag der erzielte Blutdruck aber bei 150 mmHg). Die ENOS-Studie widerspricht dieser Praxis nicht. Die Blutdrucksenkung scheint zumindest auch nach ENOS sicher zu sein, wenn

auch das Ausmaß der Blutdrucksenkung mit 7 mmHg systolisch unter Nitroglycerin gering war. Beim ischämischen Schlaganfall ist allgemein bekannt, dass der Blutdruck innerhalb der ersten Stunden nach dem Ereignis sinkt. Eine rasche Senkung des Blutdrucks wird vermieden, da dies zu ungünstigen Ergebnissen geführt hatte. ENOS zeigt, dass eine maßvolle Senkung des Blutdrucks keine ungünstigen Effekte hat, was eigentlich auch wichtig ist.

Ein großes Problem aller Studien zur antihypertensiven Therapie in der Akutbehandlung des Schlaganfalls ist, dass pathophysiologische Aspekte wenig berücksichtigt werden. Fortschritte werden wohl nur dann möglich sein, wenn gut definierte Patientengruppen (z. B. mikroangiopathisch bedingter ischämischer Schlaganfall, Verschluss einer proximalen intrakraniellen Arterie bei guter/schlechter kollateraler Perfusion, ischämischer Schlaganfall bei Verschluss oder hochgradiger Einengung der A. carotis bei guter/schlechter kollateraler Perfusion) in Studien untersucht werden.

Literatur:

1. Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, et al. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 204–10.
2. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355–65.
3. Anderson S, Huang Y, Wang J, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomized pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391–9.

Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang
Leiter der Abteilung für Neurologie, Neurologische
Rehabilitation und Akutgeriatrie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien
A-1020 Wien, Johannes-von-Gott-Platz 1
E-Mail: wilfried.lang@bbwien.at*

Buchbesprechung

■ Sport- und Bewegungstherapie bei Inneren Krankheiten. Lehrbuch für Sportlehrer, Übungsleiter, Physiotherapeuten und Sportmediziner

C. Graf (Hrsg). Begründet von R. Rost. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2014. 4., vollständig überarbeitete Auflage, 523 S., ISBN 978-3-7691-0618-3, € [A] 56,50.

Das 1991 von Richard Rost begründete Lehrbuch für Sportlehrer, Übungsleiter, Physiotherapeuten und Sportmediziner ist ein Klassiker, der nun in der 4., vollständig überarbeiteten Auflage vorliegt. In 4 großen Abschnitten – physiologische Grundlagen, Sport- und Bewegungstherapie bei ausgewählten inneren Erkrankungen, spezielle Aspekte bei Bewegungstherapie (Einfluss von Medikamenten, Risiken und Sicherheitsmaßnahmen) und Rehabilitation – werden so gut wie alle erdenklichen Aspekte der Bewegungstherapie bei den unter-

schiedlichsten inneren Erkrankungen dargestellt. Ausgehend von den pathophysiologischen Grundlagen und den wesentlichen Diagnoseschritten, die auch für medizinische Laien gut verständlich dargestellt werden, wird eine Fülle von Erkrankungen besprochen. Das Spektrum spannt sich von Herz-Kreislauf-Erkrankungen u. a. über Atemwegserkrankungen, Blutkrankheiten, Gefäßleiden, Magen-Darm-Krankheiten und Rheuma bis zu Demenz und M. Parkinson. Selbstverständlich kommen auch die sportmedizinischen Grundlagen nicht zu kurz. Bei den Interaktionen mit Medikamenten werden nicht nur potenzielle Nebenwirkungen, sondern auch Dopingaspekte angesprochen. Die hohe theoretische und praktische Kompetenz der Autoren ist in allen Kapiteln spürbar. Das Buch kann nicht nur den Vertretern der angesprochenen Berufsgruppen empfohlen werden, sondern allen Ärzten, aber auch interessierten Laien, denen Sport- oder Bewegungstherapie ein Anliegen sind.

Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany, Wien

Aktuelles: Schlafstörungen und Hypertonie – eine enge Korrelation

H. Leitner

■ Einleitung

Schlaflosigkeit stellt eine ernsthafte Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Laut einer deutschen Studie leiden rund 40 % der > 55-Jährigen an Insomnie oder schlechter Schlafqualität [1]. Schlafstörungen sind mit einer Reihe von Komorbiditäten assoziiert. So fanden Taylor et al. heraus, dass die Prävalenz von Herzerkrankungen und Krebs bei Patienten mit Insomnie jeweils in etwa doppelt so hoch ist wie in der Vergleichsgruppe mit gesundem Schlaf [2]. Auch die Häufigkeit von Diabetes, gastrointestinalen Erkrankungen, Schmerz oder Atemwegserkrankungen ist bei Menschen mit Schlafstörungen um ein Vielfaches erhöht. Nicht zuletzt besteht eine enge Korrelation zwischen Hypertonie und Insomnie. So haben nach einer Studie 43 % der Patienten mit Schlaflosigkeit einen erhöhten Blutdruck, während nur 19 % der Menschen mit gesundem Schlaf Hypertoniker sind. Andererseits leiden 44 % der Patienten mit Bluthochdruck unter Schlaflosigkeit, während dies nur bei 19 % der normotensiven Bevölkerung der Fall ist (Abb. 1).

■ „Dippers“ und „Non-Dippers“

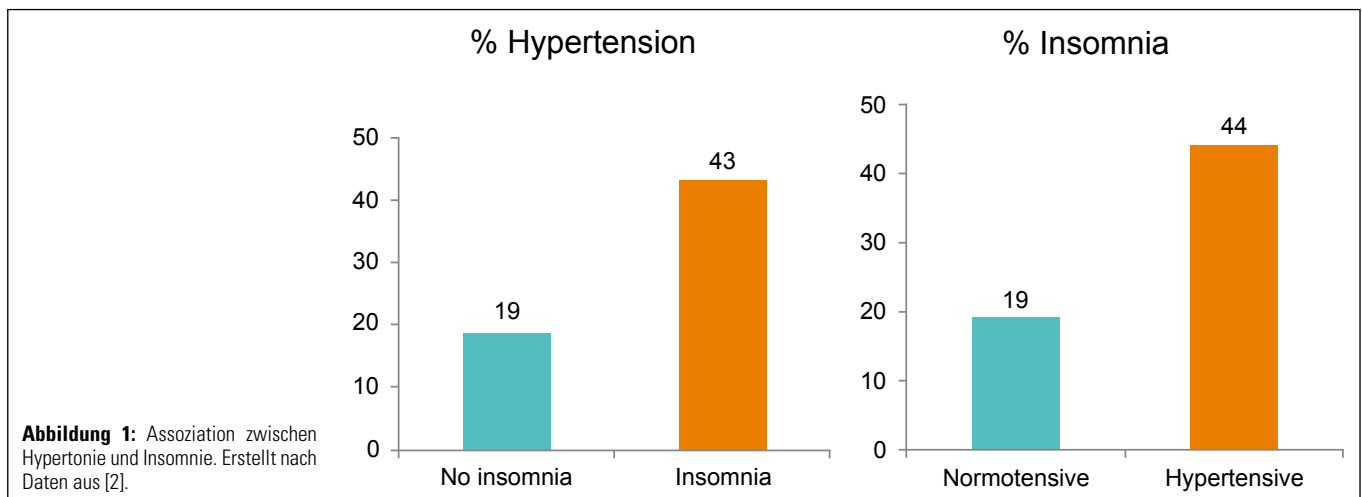
Die Höhe des Blutdrucks folgt einem zirkadianen Rhythmus. Bei gesunden Menschen erreicht der Blutdruck frühmorgens, etwa gegen 6 Uhr, Spitzenwerte und dieses Niveau wird mit Schwankungen über den Tag gehalten. Gegen Abend sinkt das Blutdruckniveau bei normotensiven Menschen und fällt während des Schlafs weiter ab, wobei zwischen 2 und 4 Uhr früh die Tiefstwerte erreicht werden [3]. Dieses nächtliche „Dippen“ oder dessen Ausbleiben hat prognostische Implikationen. So konnte gezeigt werden, dass „Non-Dippers“ ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und „Non-Dipping“ insbesondere bei älteren Diabetespatienten ein früher Marker einer Mikroalbuminurie ist [4].

„Non-Dipping“ liegt vor, wenn der nächtliche Blutdruckabfall < 10 % beträgt. Etwa jeder 2. Hypertoniepatient ist „Non-Dipper“, wobei die nächtliche Hypertonie bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren signifikant erhöht ist (63,1 % vs. 41,1 %) [5].

Eine Studie hat gezeigt, dass bei „Non-Dippers“ auch die nächtliche Melatoninsekretion beeinträchtigt ist [6]. Melatonin spielt eine wesentliche Rolle in der Regulation des zirkadianen Rhythmus und Schlafs. Darüber hinaus moduliert es den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und beeinflusst somit die Hämodynamik. In einer Reihe von Studien wurden die Auswirkungen von zugeführtem Melatonin untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Gabe von retardiertem Melatonin zusätzlich zu einer antihypertensiven Therapie eine effektive Kontrolle des nächtlichen Blutdrucks bewirken kann [7].

■ Die MORGEN-Studie

In der holländischen populationsbasierten Kohortenstudie MORGEN („Monitoring Project on Risk Factors and Chronic Diseases in the Netherlands“) an > 20.000 Frauen und Männern im Alter zwischen 20 und 65 Jahren untersuchten Hoevenaar-Blom et al. den Zusammenhang zwischen Schlafdauer, Schlafqualität und kardiovaskulären Erkrankungen. Während des 10–15 Jahre dauernden Follow-ups traten in dem Kollektiv 1486 Fälle von kardiovaskulären Erkrankungen und 1148 Fälle von koronarer Herzkrankheit (KHK) auf. Dabei hatten Personen, die im Durchschnitt weniger als 6 Stunden täglich schliefen, ein um 15 % erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung und ein um 23 % höheres KHK-Risiko. Auch schlechte Schlafqualität war mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos assoziiert. Besonders negativ wirkte es sich aus, wenn kurze Schlafdauer und schlechte



Schlafqualität zusammentrafen. Kurzschläfer mit schlechter Schlafqualität hatten im Vergleich zu Normalschläfern mit guter Schlafqualität ein um 63 % höheres Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, und ein um 79 % erhöhtes KHK-Risiko. Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass für weitere Studien bezüglich der Assoziation zwischen Schlaf und kardiovaskulärem Risiko nicht nur die Schlafdauer, sondern auch die Schlafqualität zu beurteilen ist [8].

Literatur:

1. Weyerer S, Dilling H. Prevalence and treatment of insomnia in the community: results from the Upper Bavarian Field Study. Sleep 1991; 14: 392–8.

2. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichtstein KL, et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. Sleep 2007; 30: 213–8.

3. Marchiando RJ, Elston MP. Automated ambulatory blood pressure monitoring: clinical utility in the family practice setting. Am Fam Physician 2003; 67: 2343–50.

4. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2002; 347: 797–805.

5. Hermida RC, Ayala DE, Crespo JJ, et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. Chronobiol Int 2013; 30: 176–91.

6. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. Blood Press 2003; 12: 19–24.

7. Grossmann E, Laudon M, Zisapel N, et al. Effect of melatonin on nocturnal blood pres-

sure: meta-analysis of randomized controlled trials. Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 577–84.

8. Hoevenaer-Blom MP, Nooyens ACJ, Kromhout D, et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. Sleep 2011; 34: 1487–92.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zu untenstehendem Inserat

Circadin 2 mg Retardtabletten Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand:** 07.05.2014. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, One Forbury Square, The Forbury, Reading, Berkshire RG1 3EB, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Sanova Pharma GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05CH01.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.



www.sanova.at

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



Durchschlafen. Durchstarten.^{1, 2, 3}

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

circadin[®]
Retardierte Melatonin

Aktuelles: Rilmenidin, eine zentral wirksame antihypertensive Substanz – Klinische Ergebnisse und Schlussfolgerung einer großen nichtinterventionellen Studie [1] bei hypertensiven Patienten mit Übergewicht

P. Fasching

■ Einleitung

Rilmenidin ist eine blutdrucksenkende Substanz, welche durch Modulation der vasomotorischen Steuerzentren im Stammhirnbereich den systemischen Sympathikotonus senkt. Eine (Über-) Aktivierung des sympathischen Nervensystems wird bei einer größeren Gruppe von antihypertensiven Patienten, aber auch bei anderen primären Gesundheitsstörungen wie Nierenerkrankungen und Adipositas beschrieben.

Nach derzeitig gültigen Therapiestandards zählen zentrale Sympathikolytika [2] nicht zu den Erstlinien-Medikamenten zur Behandlung einer essenziellen Hypertonie. Diese Priorisierung führt dazu, dass generell dem erhöhten Sympathikotonus in der Therapie der arteriellen Hypertonie in den letzten Jahren weniger Aufmerksamkeit zukam.

Auf Basis klinischer Studien ist aber belegt, dass ein erhöhter Sympathikotonus zu einem erhöhten Risiko für das Eintreten kardiovaskulärer Komplikationen und zu Insulinresistenz, erhöhter hepatischer Glukoseproduktion, vermehrter Lipolyse, Hyperinsulinämie und letztlich zu manifestem Diabetes mellitus führen kann [3].

In einer großen, gut geplanten und strukturierten nichtinterventionellen Studie (NIS = „Anwendungsbeobachtung“ nach früherer Nomenklatur) wurden die klinische Wirksamkeit und die metabolischen Konsequenzen einer Rilmenidin-Therapie bei übergewichtigen, hypertensiven Patienten im mittleren Lebensalter evaluiert.

■ Studiendesign

Diese slowakische Studie erhielt den Namen „Synergy“, wobei das Patientenkollektiv aus der allgemeinmedizinischen Praxis mit „Synergy 1“ bezeichnet wurde, das aus spezialisierter Betreuung mit „Synergy 2“.

Die Einschlusskriterien waren:

- Alter 18–55 Jahre
- Body-Mass-Index $> 25 \text{ kg/m}^2$
- Neu diagnostizierte Patienten oder Patienten mit unzureichender Blutdruckkontrolle von $> 140/90 \text{ mmHg}$ trotz Leitlinien-konformer Vorbehandlung
- Patienten, bei denen eine sympathische Überaktivität vermutet wird

- Patienten, welche über Nebenwirkungen unter Betablocker-Therapie* berichten

Ausgeschlossen waren Patienten

- mit Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Rilmenidin,
- mit bereits eingetretenen Komplikationen (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Nierenfunktionseinschränkung etc.),
- mit einer vorbestehenden Dreifach- und Fixkombination von Antihypertensiva und
- die mit anderen Sympathikotonus-beeinflussenden Medikamenten (also Betablocker bei indizierter Betablocker-Therapie) bereits behandelt wurden.

Ab Einschluss in die Studie zum Zeitpunkt M0 erhielten die Patienten eine Tablette Rilmenidin (Iterium® 1 mg Tablette) 1× täglich. Nach einem Monat erfolgte die erste Nachkontrolle. War der Praxisblutdruck weiterhin $> 140/90 \text{ mmHg}$, wurde die Dosis von Rilmenidin auf 2× 1 Tablette täglich gesteigert. Die Evaluierung des Therapieerfolges erfolgte nach weiteren 2 Monaten zum Zeitpunkt M3.

Folgende Untersuchungen wurden bei allen Patienten durchgeführt:

1. Anthropometrische Daten wie Alter, Körpergröße, Gewicht, Bauchumfang
2. Dreimalige Blutdruckmessung zu den Zeitpunkten M0, M1 und M3
3. Evaluierung der „klinischen Dominanz von Sympathikus oder Parasympathikus im vegetativen Nervensystem“ anhand eines klinischen Symptom-Fragebogens
4. Intravenöse Blutabnahme zur Bestimmung der Nüchtern-glukose, des Serum-Kreatininwertes, der Elektrolytkonzentration von Natrium und Kalium und der Lipidparameter (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride)

Bei jenen Patienten in Betreuung von Internisten und Kardiologen wurde zusätzlich ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und das Valsalva-Manöver zur Bestimmung der höchsten und niedrigsten Pulsfrequenz während des Manövers durchgeführt.

*Fachinformation Iterium® Stand Februar 2014. Siehe Punkt 4.5: Nicht empfohlene Kombination mit Betablocker bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

■ Patientenkollektiv

Im allgemeinmedizinischen Bereich wurden insgesamt 1735 Patienten in die Beobachtungsstudie eingeschlossen, wobei 1569 Patienten die komplette Studienevaluierung abschlossen (683 Männer, 886 Frauen; mittleres Lebensalter $53,1 \pm 10$ Jahre). In den Synergy-2-Studienarm wurden von Internisten und Kardiologen insgesamt 553 Patienten rekrutiert, wovon 494 Patienten (200 Männer und 294 Frauen) die Studie abschlossen.

■ Ergebnisse

Bei der gesamten Studienkohorte (Synergy 1 und Synergy 2) kam es zu einer signifikanten Gewichtsreduktion von 88,4 kg auf 87,0 kg ($p < 0,03$). Der systolische Blutdruck sank nach 3 Monaten Rilmenidin-Therapie von 154 mmHg auf 133 mmHg systolisch und von 94 mmHg auf 82 mmHg diastolisch ($p < 0,0001$) ab. Parallel dazu kam es zu einem Absinken der Herzfrequenz von 79 Schläge/Min. auf 72 Schläge/Min. ($p < 0,0001$).

Während des Valsalva-Manövers im Ruhe-EKG sank die maximale Herzfrequenz von 86 Schlägen/Min. auf 82 Schläge/Min. ($p < 0,002$) und die niedrigste Herzfrequenz von 74 Schlägen/Min. auf 68 Schläge/Min. ab ($p < 0,0001$). Dies ergab einen Anstieg des Quotienten (maximale Herzfrequenz vs. minimale Herzfrequenz) von 1,17 Schlägen/Min. auf 1,22 Schlägen/Min. ($p < 0,0001$) unter der Therapie mit Rilmenidin.

Bezüglich der erhobenen Laborbefunde konnte eine Absenkung der Nüchternblutglukose¹⁾ von 110 mg/dl (M0) auf 104 mg/dl (M3) beobachtet werden ($p < 0,0001$), während der Serum-Kreatininwert, die Natrium- und die Kaliumserum-Konzentration unverändert blieben. Im Gegensatz dazu konnte eine Reduktion der Gesamt-Cholesterinkonzentration²⁾ von 227 mg/dl auf 221 mg/dl beobachtet werden ($p < 0,00001$), was in erster Linie durch eine wünschenswerte Reduktion der LDL-Konzentration³⁾ von 130 mg/dl auf 118 mg/dl bedingt war. Während die HDL-Konzentration unbeeinflusst blieb, fiel im gleichen Zeitraum die Triglyzeridkonzentration⁴⁾ von 203 mg/dl auf 175 mg/dl ($p < 0,0001$).

■ Interpretation

Die Blutdruckveränderungen sprechen für eine verlässliche Blutdrucksenkung unter Rilmenidin im klinischen Praxisalltag.

Generell gilt ein Index im Valsalva-Manöver von 1,2 oder mehr als Zeichen einer ausgeglichenen Regulationslage zwischen Para- und Sympathikotonus. Eine Verringerung dieses

Index spricht für eine Störung der autonomen Regulation. In diesem Sinne kann der Anstieg dieses Index unter einer Rilmenidin-Therapie als Hinweis auf eine Normalisierung der Tonuslage des vegetativen Nervensystems interpretiert werden, welche durch eine zentrale Hemmung des erhöhten Sympathikotonus erklärt wird.

Gemäß der Hypothese, dass ein erhöhter Sympathikotonus die Stoffwechselregulation negativ beeinflusst, konnte unter der Rilmenidin-Therapie eine signifikante Absenkung der Nüchternblutglukose, des Gesamt-Cholesterinspiegels und parallel der LDL-Konzentration festgestellt werden. Vermutlich hat die deutliche Senkung der Triglyzeridkonzentration einen wesentlichen Anteil an der Normalisierung der zuvor bestehenden Dyslipidämie, da die periphere Lipolyse und damit das Substratangebot für die hepatische Triglyzeridsynthese durch eine Hemmung der Katecholaminsekretion bedingt ist.

■ Limitierungen

Nichtinterventionelle Studien (NIS) spiegeln ein realistisches Bild der Wirkungen von Medikamenten im klinischen Praxisalltag wider, haben aber natürlich den Nachteil, dass sie nicht den gleichen qualitätssichernden Rahmenbedingungen unterliegen wie „klinische Prüfungen“. Zudem fehlt definitionsgemäß ein Kontrollarm, der placebokontrolliert ist. Demzufolge können in NIS dokumentierte Veränderungen nur als Beobachtungen wahrgenommen werden.

Bezüglich der Ergebnisse von Synergy 1 und 2 muss einschränkend angeführt werden, dass lediglich ca. 90 % der eingeschlossenen Patienten in Synergy 1 und 89 % in Synergy 2 die 3-monatige Beobachtungsstudie vollständig abgeschlossen haben. Leider wird in der Originalpublikation nicht berichtet, wie viele Patienten erstdiagnostizierte Hypertoniker waren bzw. wie die basale antihypertensive Therapie zusammengesetzt war. Bei der Endauswertung musste festgestellt werden, dass 259 Patienten zum Zeitpunkt M0 und 351 Patienten zum Ende der Beobachtungszeit M3 unter Betablocker-Therapie standen. Bei einer *Post-hoc*-Analyse stellte sich dabei heraus, dass die Ratio von höchster zu niedrigster Herzfrequenz im Valsalva-Test mit und ohne Betablocker-Therapie identisch war. Zudem waren Patienten mit kardiovaskulären Spätkomplikationen der arteriellen Hypertonie vom Einschluss in die Studie ausgeschlossen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine große nichtinterventionelle Studie mit Rilmenidin 1 mg bei erstdiagnostizierten Patienten mit arterieller Hypertonie oder bei Patienten mit insuffizienter Blutdruckkontrolle von $> 140/90$ mmHg trotz Leitlinien-konformer dualer Blutdruckmedikation zu einer deutlichen und verlässlichen Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach 3 Monaten führte. Begleitet war diese Blutdrucksenkung in den Zielbereich von einer Normalisierung des Herzfrequenzquotienten unter einem Valsalva-Manöver, was ebenfalls für eine Regulation des autonomen Nervensystems im Sinne einer Hemmung der Sympathikusüberaktivierung durch Rilmenidin spricht. Diese Reduktion des Sympathikotonus wird auch

¹⁾Nüchternblutglukose von 6,12 (M0) auf 5,79 mmol/l (M3) (mmol/l $\times 18 =$ mg/dl).

²⁾Gesamt-Cholesterinkonzentration von 5,88 auf 5,72 mmol/l (mmol/l $\times 38,67 =$ mg/dl).

³⁾LDL-Konzentration von 3,37 auf 3,05 mmol/l (mmol/l $\times 38,67 =$ mg/dl).

⁴⁾Triglyzeridkonzentration von 2,29 auf 1,97 mmol/l (mmol/l $\times 88,98 =$ mg/dl).

als Erklärung für die Verbesserung der Stoffwechselfparameter und Nüchternblutglukose, des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyzeride herangezogen.

Natürlich kann eine Anwendungsbeobachtung über 3 Monate nur einen Wirknachweis über einen beschränkten Zeithorizont geben und keinen Nachweis einer Reduktion harter kardiovaskulärer Endpunkte wie Mortalität, Myokardinfarkt und Insult belegen. In den derzeitigen aktuellen Therapieempfehlungen werden zentrale Sympatholytika in Kombinationstherapie empfohlen, wenn mit anderen Präparaten die Zielwerte nicht erreicht werden, oder diese aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können. Prinzipiell ist Rilmenidin (Iterium®) mit allen anderen Antihypertensiva kombinierbar*.

*siehe Seite 28.

Literatur:

1. Farský Š, Šidlo R. SYNERGY: Strategická léčba hypertenze a sympatikové hyperaktivity. Interná Med 2006; 6: 95–100.
2. Richtlinien-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). J Hyperton 2013; 17 (3): S. 102: „[...] zentral wirksame Sympatholytika [...] werden bei speziellen Indikationen oder als Komponenten einer Kombinationstherapie verwendet.“
3. Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Central sympathetic overactivity: maladies and mechanisms. Auton Neurosci 2009; 148: 5–15.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching
 Facharzt für Innere Medizin (Endokrinologie,
 Rheumatologie, Geriatrie)
 A-1190 Wien, Heiligenstädter Straße 57–63
 E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Bezeichnung: Iterium® 1 mg – Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidin. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 1 Tablette enthält 47 mg Laktose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Laktose, Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxymethylstärke, Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, weißes Bienenwachs. **Anwendungsgebiete:** Iterium® 1 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie, vorzugsweise in Kombination mit anderen Antihypertonika. **Dosierung und Art der Anwendung*:** Die empfohlene Richtdosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens. Bei Niereninsuffizienz ist bei einer Kreatininclearance >15 ml/min keine Anpassung der Dosierung erforderlich. **Gegenanzeigen:** Iterium darf nicht angewendet werden: 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 Laktose sollte dieses Arzneimittel bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Lapp Lactase Mangel nicht angewendet werden. **Hilfsstoffe:** Enthält Laktose. **Wechselwirkungen*:** **Kontraindizierte Kombinationen:** Sultoprid. **Nicht empfohlene Kombinationen:** Alkohol, Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol). **Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern:** Baclofen, Beta-Blocker, Arzneien, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultopride). **Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten:** Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide, Tetracosactid, Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate, Benzodiazepine, Anxiolytika - andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin) andere zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Indoramin. **Fertilität* Schwangerschaft*:** Es liegen keine Daten zur Behandlung mit Iterium® während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Iterium® während der Schwangerschaft vermieden werden. **Stillzeit*:** Es ist nicht bekannt ob Rilmenidin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. armarkodynamische/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.

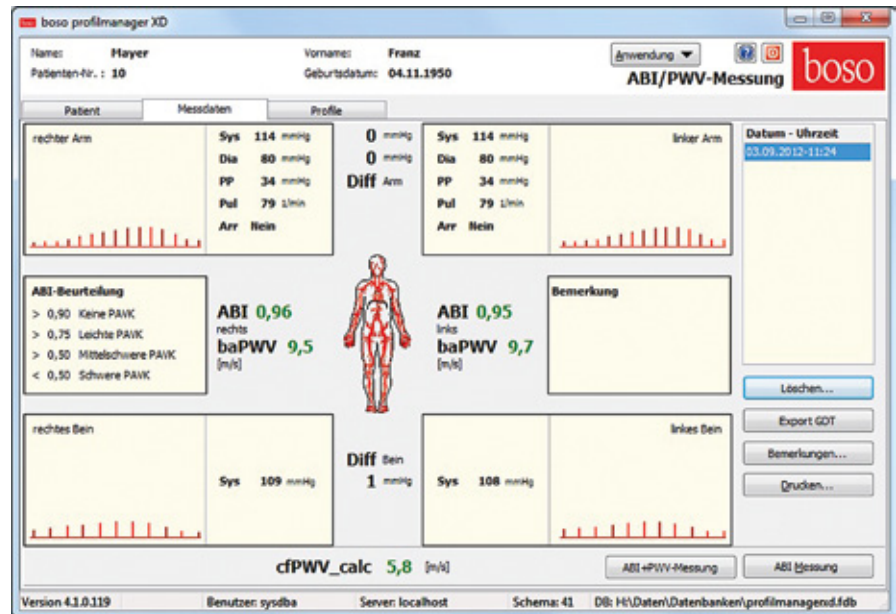
Jetzt in 1 Minute Früherkennung der PAVK: boso ABI-system 100

PAVK – Die unterschätzte Krankheit

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist weitaus gefährlicher und verbreiteter als vielfach angenommen. Die getABI-Studie [1] zeigt, dass 20 % der > 60-Jährigen eine PAVK-Prävalenz aufweisen. Die PAVK wird oft zu spät diagnostiziert. Das liegt vor allem daran, dass die Betroffenen lange Zeit beschwerdefrei sind und eine entsprechende Untersuchung daher meist erst in akuten Verdachtsfällen erfolgt. Mit dem Knöchel-Arm-Index („ankle-brachial index“ [ABI]) ist die Diagnose einer PAVK durchführbar. Der Knöchel-Arm-Index (ABI) ist ein wesentlicher Marker zur Vorhersage von Herzinfarkt, Schlaganfall und Mortalität.

PAVK-Früherkennung mit dem boso ABI-system 100: Ein Gewinn für alle. Eine präzise und schnelle, vaskulär orientierte Erstuntersuchung.

Der entscheidende Wert für die Diagnose der PAVK ist der Knöchel-Arm-Index („ankle-brachial index“ [ABI]). Das boso ABI-system 100 ermittelt diesen Wert zeitgleich und oszillometrisch an allen 4 Extremitäten. Die eigentliche Messung dauert dabei nur ca. 1 Minute. Ein ABI-Wert < 0,9 weist im Ver-



gleich mit dem Angiogramm als Goldstandard mit einer Sensitivität von bis zu 95 % auf eine PAVK hin und schließt umgekehrt die Erkrankung mit nahezu 100 % Spezifität bei gesunden Personen aus.

Das boso ABI-system 100 wurde weiterentwickelt und ist jetzt optional mit der Messung der Pulswellengeschwindigkeit ausgestattet.

Optional ist das boso ABI-system 100 ab sofort auch mit der Möglichkeit zur Messung der Pulswellengeschwindigkeit

(ba) verfügbar. Mit der Messung der Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity“ [PWV]) kann eine arterielle Gefäßsteifigkeit diagnostiziert werden. Die Steifigkeit der arteriellen Gefäße nimmt mit einer fortschreitenden Arteriosklerose zu, was sich durch eine Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit darstellt. PWV und ABI-Wert ermöglichen eine noch fundiertere Risikostratifizierung von kardiovaskulären Ereignissen.

Literatur:

1. <http://www.getabi.de>

Weitere Informationen:

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



Entgeltliche Einschaltung

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