

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Themenheft „Therapieresistente Hypertonie“

Therapieresistente Hypertonie: Definition, Epidemiologie und kardiovaskuläres Risiko

K. Hohenstein-Scheibenecker

Therapieresistente Hypertonie: Ursachen und pharmakologische und nichtpharmakologische Therapie

F. Skrabal

Sekundäre Hypertonie

C. Koppelstätter

Therapieresistente Hypertonie – Literatur-Update

J. Slany

RUBRIKEN

Hypertension News-Screen

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Aktuelles

Buchbesprechung

Pharma-News

Medizintechnik



**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



Aus 2 wird 1

moderner
ACE-Hemmer

+

moderner
Ca-Antagonist

NEU

green box
ab 1.6.2015



echte 1x1

mehr Compliance

spart Rezeptgebühren

zum unglaublichen Preis



Echt Österreichisch
Echt Genericon



Inhalt

Editorial	
J. Slany	36
Gasteditorial	
T. Weber	37
THEMENHEFT „THERAPIERESISTENTE HYPERTONIE“	
Therapieresistente Hypertonie: Definition, Epidemiologie und kardiovaskuläres Risiko	
K. Hohenstein-Scheibenecker	38
Therapieresistente Hypertonie: Ursachen und pharmakologische und nichtpharmakologische Therapie	
F. Skrabal	44
Sekundäre Hypertonie	
C. Koppelstätter	51
Therapieresistente Hypertonie – Literatur-Update	
J. Slany	56
RUBRIKEN	
Hypertension News-Screen	
P. Grüner	59
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie	60
Aktuelles	
Aktuelle Positionierung der Betablocker bei kardiovaskulären Erkrankungen	
Zusammenfassung eines Expertenmeetings	62
„Check around the Clock“ – Update 2015	
T. Weber	69
„Bluthochdruck – zu viel Druck macht krank“ – Informationskampagne der Salzburger Gebietskrankenkasse	69
Gesunder Schlaf gegen Bluthochdruck	
H. Leitner	70
Buchbesprechung	
Handbuch der Arzneipflanzen. Ein Bildatlas	
R. Länger	72
Pharma-News	73
Medizintechnik	74
Impressum	37

Titelbild: Schülerin beim Grazer Citylauf. © Andreas Voglstätter 2015 – www.motion.co.at. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Fotografen und der Erziehungsberechtigten.



Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Sie halten diesmal ein Themenheft in Händen, in dem unterschiedliche Aspekte der therapieresistenten Hypertonie behandelt werden. **Katharina Hohenstein-Scheibenecker** aus dem AKH Wien gibt einen Überblick über die Epidemiologie und das kardiovaskuläre Risiko. **Falko Skrabal** aus Graz zeigt auf, wie Therapieresistenz durch Lebensstilmodifikationen und individualisierte Medikation durchbrochen werden kann. **Christian Koppelstätter** gibt einen Überblick über sekundäre Hypertonien, die bei Therapieresistenz prinzipiell in Betracht zu ziehen sind. Ich habe zum Thema einige wichtige Daten aus der rezenten Literatur zusammengestellt.

Als Beilage erhalten Sie von einem Expertenkomitee erarbeitete praktische Empfehlungen zur Selbstmessung des Blutdrucks. Selbstmessung des Blutdrucks ist nur so zuverlässig, wie gut geschult die Patienten sind.

Wie immer eine anregende Lektüre wünscht Ihnen

Ihr J. Slany
joerg@slany.org

PS: Wenn Sie Themenwünsche zu Hypertonie-Fragen haben, zögern Sie nicht, sie mir mitzuteilen.

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 Magometchnigg, 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

Gasteditorial

Liebe Hochdruck-Interessierte!

Die therapieresistente Hypertonie ist in den letzten Jahren in den Fokus der hypertensiologisch tätigen Ärzte gerückt, nicht zuletzt durch die neu entwickelten Möglichkeiten einer interventionellen Behandlung. Wenngleich zahlenmäßig wenig bedeutsam im Vergleich zu anderen Problemen wie unentdeckte Hypertonie oder mangelnde Adhärenz, sind die betroffenen Patienten Hochrisikopatienten mit einer häufig schlechten individuellen Prognose. Wir haben die Problematik rund um die interventionelle Behandlung des Bluthochdrucks bei den letzten Jahrestagungen ausführlich, lebhaft und durchaus kontroversiell diskutiert. Dabei ist die Idee entstanden, das Thema „therapieresistente Hypertonie“ umfassender zu beleuchten. Dankenswerterweise haben sich zahlreiche Experten, unter ihnen einige frühere Präsidenten der ÖGH und einige jüngere Kollegen, bereit erklärt, zu diesem Themenheft beizutragen.

Frau **Dr. Hohenstein-Scheibenecker** berichtet über epidemiologische Aspekte, **Dr. Koppelsstätter** handelt die sekundäre Hypertonie und ihre Abklärung ab, **Professor Skrabal** beleuchtet ätiologische und therapeutische Aspekte und **Professor Slany** fasst ausgewählte Studien zu Lebensstil, Adhärenz und renaler Sympathikusdenervierung zusammen. Den derzeitigen Stand der interventionellen Therapie haben wir rezent in diesem Journal beleuchtet, hier sind die Bücher sicher noch nicht geschlossen.

Ich möchte nochmals allen Autoren danken und wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

Ihr
Thomas Weber



Doz. Dr. Thomas Weber

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: 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Therapieresistente Hypertonie: Definition, Epidemiologie und kardiovaskuläres Risiko

K. Hohenstein-Scheibenecker

Kurzfassung: Therapieresistente Hypertonie, definiert als Blutdruck > 140/90 mmHg trotz mindestens 3 Antihypertensiva, stellt eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt dar.

Die epidemiologischen Daten zur therapieresistenten Hypertonie sind nicht einheitlich: So gibt es je nach zitierter Studie und Studienpopulation Prävalenzwerte zwischen 5 % und 35 %.

Unkontrollierter Blutdruck ist assoziiert mit kardiovaskulären und renalen Erkrankungen sowie schlechter Prognose hinsichtlich Lebenserwartung bzw. -qualität. Daher ist das Erkennen der betroffenen Patienten äußerst wichtig. Weitere Studien sind nötig, um Nutzen bzw. Möglichkei-

ten neuer oder aggressiverer Blutdrucktherapien aufzuzeigen.

Schlüsselwörter: therapieresistente Hypertonie, Inzidenz, Prävalenz, kardiovaskuläres Risiko

Abstract: Resistant Hypertension: Definition, Epidemiology, and Cardiovascular Risk. Resistant hypertension, defined as blood pressure > 140/90 mmHg on 3 or more antihypertensive drugs, is a challenging problem.

The prevalence of resistant hypertension is described with a value of 5–35 %, depending on study and study population.

Uncontrolled blood pressure is associated with cardiovascular and renal diseases and poor prognosis. Therefore, an identification of patients at risk for resistant hypertension is very important and future studies – examining more aggressive or special treatment of uncontrolled blood pressure to improve outcomes of life expectancy and quality – are needed. **J Hypertonie 2015; 19 (2): 38–42.**

Key words: resistant hypertension, incidence, prevalence, cardiovascular risk

■ Einleitung

Unkontrollierte Hypertonie ist eine der Hauptursachen für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen und begünstigt unter anderem das Auftreten von Insult, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Niereninsuffizienz.

Bluthochdruck betrifft beinahe ein Viertel aller Erwachsenen weltweit und ist für > 7 Millionen Todesfälle pro Jahr verantwortlich – das entspricht ca. 13 % aller Todesfälle weltweit [1]. Die Prävalenz der Hypertonie ist im Steigen begriffen. In der 2005 publizierten „Global Burden of Hypertension“-Analyse wird davon ausgegangen, dass bereits im Jahr 2025 29 % der Weltbevölkerung an Hypertonie erkrankt sein werden [2].

In einer 2012 im *Lancet* publizierten Studie von Lim et al. wurden 67 Risikofaktoren im Hinblick auf die Endpunkte Tod und DALYs („disability-adjusted life years“, bestehend aus den Komponenten YLL [„years of life lost due to premature mortality“] und YLD [„years lived with disability“]) analysiert [3]. Hier wird Bluthochdruck noch vor Nikotinmissbrauch als größter Risikofaktor für Leben mit Behinderung bzw. vorzeitigen Tod beschrieben (Abb. 1).

Lifestyle-Modifikationen im Hinblick auf Ernährung, Bewegung, Stressmanagement sowie Zigaretten- und Alkoholkonsum können einen positiven Effekt auf den Blutdruck haben [4, 5]. Häufig ist jedoch eine medikamentöse Therapie notwendig, um den Blutdruck in den Zielbereich abzusenken – der Zielblutdruck wird allerdings im klinischen Alltag häufig trotz antihypertensiver Kombinationstherapie nicht erreicht. Zirka zwei Drittel aller Hypertoniker sind nach derzeitiger

Datenlage nicht ausreichend behandelt [6], ein Teil davon leidet unter einer so genannten therapieresistenten Hypertonie.

■ Definition

Therapieresistente Hypertonie

Die Definition aus den aktuellen Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESH/ESC) beschreibt die therapieresistente Hypertonie als Zustand, bei dem ein Patient den Zielblutdruck trotz einer adäquaten Kombination von 3 antihypertensiven Präparaten aus unterschiedlichen Substanzklassen nicht erreicht. Entscheidend ist hierbei, darauf zu achten, dass die einzelnen Wirkstoffe – soweit verträglich – in der maximal zulässigen Dosierung verabreicht werden und zumindest ein Diuretikum enthalten ist [4, 5]. Der Zielblutdruck ist im Allgemeinen ein Wert von < 140/90 mmHg (Office-Messung), sollte aber an die Begleiterkrankungen und das Lebensalter des Patienten angepasst sein. Es empfiehlt sich auch, gemäß den aktuellen Guidelines der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH), ein 24-Stunden-Blutdruckmonitoring durchzuführen, um die Diagnose einer therapieresistenten Hypertonie mit größerer Sicherheit stellen zu können [7, 8].

Wichtig ist, andere Ursachen für eine schlecht kontrollierbare Hypertonie auszuschließen. Erwähnt seien hier sekundäre Hypertonieformen sowie eine so genannte Pseudoresistenz, womit Faktoren gemeint sind, die eine therapieresistente Hypertonie vortäuschen können. So gibt es zum Beispiel patientenbedingte Ursachen wie mangelnde Therapietreue bzw. fehlende Hypertonie-Awareness [9] oder fehlerhafte Blutdruckmesstechniken sowie Weißkittelhypertonie [10]. Mangelnde Therapietreue (Non-Adherence) ist ein bekanntes Problem bei Patienten mit chronischen Erkrankungen. 30–50 % aller US-amerikanischen Patienten unter Langzeit-Medikamententherapie gelten als „non-adherent“ [11].

In einer Metaanalyse von Naderi et al. wurden Daten von insgesamt > 370.000 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen aus 20 Studien zum Thema Medikamentenadhärenz eva-

Eingelangt und angenommen am 17. Jänner 2015

Aus der Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Katharina Hohenstein-Scheibenecker, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 20; E-Mail: katharina.hohenstein-scheibenecker@meduniwien.ac.at

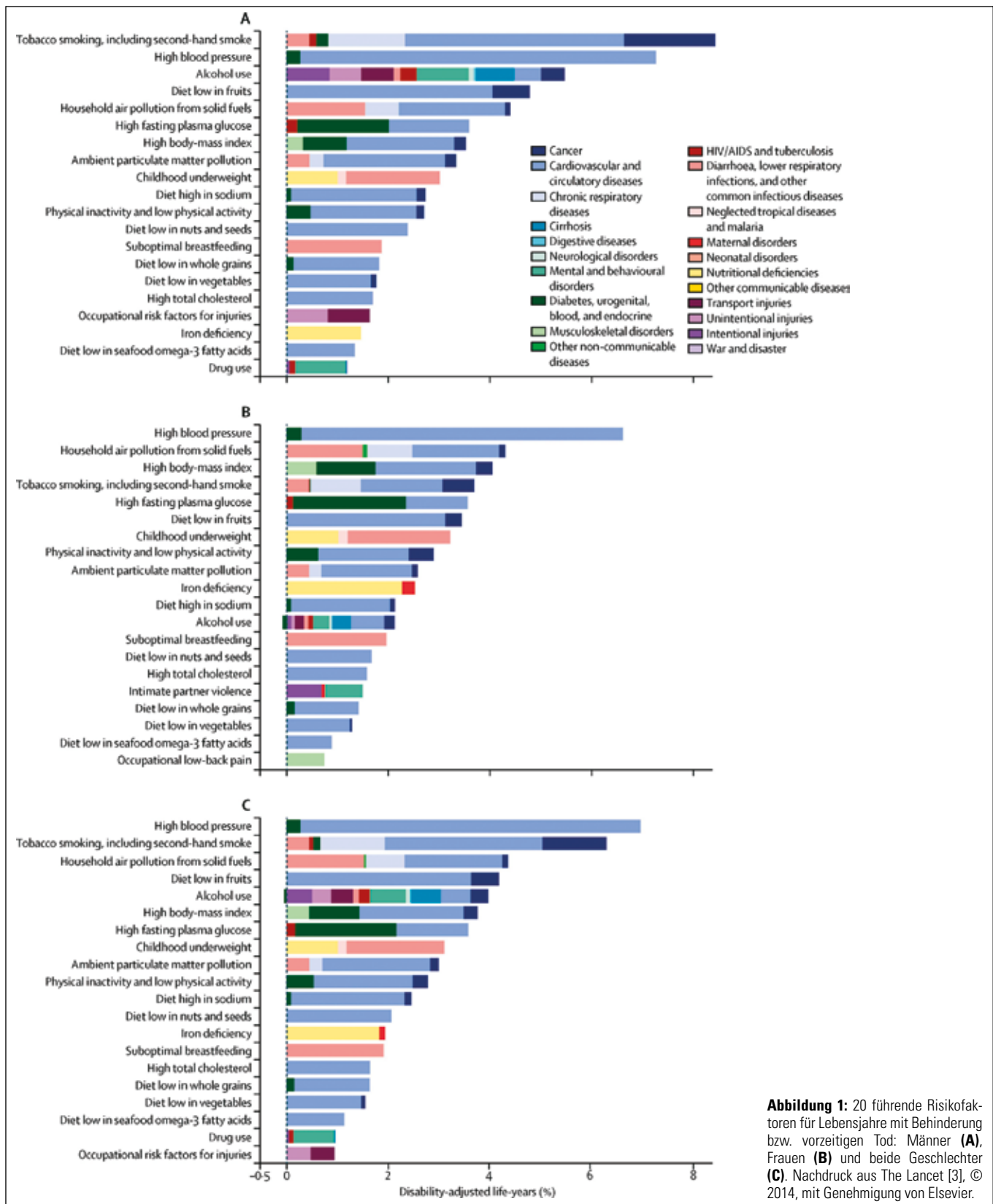


Abbildung 1: 20 führende Risikofaktoren für Lebensjahre mit Behinderung bzw. vorzeitigem Tod: Männer (A), Frauen (B) und beide Geschlechter (C). Nachdruck aus The Lancet [3], © 2014, mit Genehmigung von Elsevier.

liert. Es zeigte sich lediglich eine Therapietreue von 57 % nach einem Medianwert von 2 Jahren [12].

In einer rezent publizierten Studie von Irvin et al. zeigt sich ein Zusammenhang zwischen geringer Adhärenz und scheinbarer Therapieresistenz. Über 4000 amerikanische Bluthochdruckpatienten im Alter von ≥ 45 Jahren, behandelt mit zumindest 3 antihypertensiven Medikamenten, wurden im Rahmen von

telefonisch durchgeführten Interviews zu ihrer Adhärenz befragt. Es konnte gezeigt werden, dass Blutdruckkontrolle und Therapietreue korrelieren: Die Patientengruppe mit schlechter Adhärenz zeigte lediglich mit einer Prävalenz von 27,2 % einen gut kontrollierten Blutdruck [13].

Andere, arztbezogene Ursachen wie inadäquate Kombinationen von Antihypertensiva oder fehlende Bereitschaft zur Do-

sissteigerung stellen laut einer Studie von Calhoun et al. die Hauptursachen für eine Pseudoresistenz dar [14]. Ähnliches zeigen Daugherty et al. in einer 2012 publizierten Studie, in der fehlende Therapieintensivierung mit einer Verschlechterung der Blutdruckkontrolle assoziiert ist. In dieser und anderen Studien scheint die Non-Adherence kein Faktor für das Auftreten von therapieresistenter Hypertonie zu sein [15].

Sicherlich ist die Erhebung der Adhärenz in multizentrischen Studien mit großer Patientenzahl bzw. retrospektiven Datenanalysen schwierig.

In einer rezent publizierten Studie von Jung et al. wurde die Medikamentenadhärenz durch toxikologische Untersuchungen des Urins bei 375 therapieresistenten Patienten analysiert: Lediglich 30 % der Patienten zeigten eine dauerhafte Therapie-treue, 70 % hatten eine „inkomplette“, also schwankende Adhärenz. Die Non-Adherence wurde in dieser Studie als Hauptursache für therapieresistente Hypertonie identifiziert [16].

Bezugnehmend auf die Datenlage ist die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Non-Adherence und therapieresistenter Hypertonie nicht restlos geklärt und bedarf sicherlich prospektiver Studien mit großer Fallzahl und toxikologischer Absicherung der Non-Adherence [17].

Therapierefraktäre Hypertonie

Erwähnt sei hier noch der semantische Unterschied zwischen therapierefraktärer Hypertonie und therapieresistenter Hypertonie: In einer rezenten Studie von Calhoun et al. wird die therapierefraktäre Hypertonie als fehlende Blutdruckkontrolle (Blutdruckwerte > 140/90 mmHg) nach einer Behandlung durch einen Hypertonie-Experten über mindestens 6 Monate unter einer Therapie mit mindestens 5 Antihypertensiva definiert. Etwa 10 % der zugewiesenen therapieresistenten Patienten konnten als therapierefraktär bezeichnet werden. Diese Patienten wiesen ein schlechteres Ansprechen auf Aldosteron-antagonisten sowie eine höhere Rate an manifesten kardiovaskulären Erkrankungen auf [18].

■ Epidemiologie

In den letzten Jahren ist das Thema therapieresistente Hypertonie wieder mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Dennoch sind genaue Zahlen zur Epidemiologie der therapieresistenten Hypertonie dünn gesät. Einige wenige große Studien mit Daten zur Inzidenz und Prävalenz der therapieresistenten Hypertonie sind rezent publiziert worden [19, 20].

Inzidenz der therapieresistenten Hypertonie

In einer Analyse von Daugherty et al. wurden die Daten des Kaiser Permanente Colorado and Northern California Healthcare Systems von > 200.000 Patienten mit neu diagnostizierter, medikamentös behandelter Hypertonie über 4 Jahre gesammelt und evaluiert. Nach Ausschluss der Patienten mit fehlender Therapie-treue (gesichert durch Apotheken-Abgabedaten) zeigte sich nach einem Medianwert von 1,5 Jahren eine Inzidenzrate von 1,9 % [21].

Prävalenz der therapieresistenten Hypertonie

In einer Analyse der Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) aus den Jahren 2003–2008 berichten Persell et al. von einer Prävalenz der therapieresistenten Hypertonie von 12,8 % aller untersuchten erwachsenen, unter medikamentöser Therapie stehenden Bluthochdruckpatienten [22].

In einer spanischen Registerarbeit von de la Sierra, in die die Daten von 68.000 Patienten einfließen, wird eine ähnliche Prävalenz der therapieresistenten Hypertonie von 14,8 % genannt [10].

In Anbetracht der Daten aus Studien wie ALLHAT [23], ACCOMPLISH [24] oder ASCOT [25], in denen die Zahlen der therapieresistenten Hypertoniker mit 25–35 % beschrieben werden, muss somit – je nach untersuchtem Patientenkollektiv – auch von einer höheren Prävalenz ausgegangen werden.

Andere Studien wiederum gehen von einer deutlich niedrigeren Prävalenz zwischen 5 % und 10 % aus [26].

Die Zahl der therapieresistenten Hypertoniker scheint laut einer Analyse von Egan et al. stetig anzusteigen. Auch in dieser Arbeit wurden Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) herangezogen. Es zeigte sich in der 13.375 Patienten umfassenden Analyse ein Anstieg der therapieresistenten Hypertoniker von 15,9 % in den Jahren 1998–2004 auf 28 % in den Jahren 2005–2008 [27].

Prävalenz der therapierefraktären Hypertonie

Im REACH-Atherosklerose-Register, das Daten von > 53.000 Patienten beinhaltet, fanden sich eine Prävalenz der therapieresistenten Hypertonie von 12,7 % sowie eine Prävalenz der therapierefraktären Hypertonie von 1,9 % [28]. In einer Studie von Acelayado et al. wird eine Prävalenz der therapierefraktären Hypertonie von 9,5 % der zugewiesenen therapieresistenten Hypertoniker beschrieben [29].

Zusammenfassend kann man – die geringe Datenlage berücksichtigend – derzeit von einer Inzidenz der therapieresistenten Hypertonie von 1,9 % ausgehen (bezugnehmend auf einen Medianwert von 1,5 Jahren) [21]. Die Prävalenz dürfte sich je nach untersuchtem Patientenkollektiv in einem Bereich zwischen 5 % und 35 % bewegen. Man geht aufgrund der derzeitigen Datenlage davon aus, dass etwa 10 % der therapieresistenten Hypertoniker die Kriterien einer therapierefraktären Hypertonie erfüllen. Eine Zunahme der Anzahl therapieresistenter Hypertoniker in den letzten Jahrzehnten wird vermutet [27, 29, 30].

■ Kardiovaskuläres Risiko

Wie eingangs schon erwähnt, ist eine unkontrollierte Hypertonie eine der Hauptursachen für kardiovaskuläre Ereignisse wie Insult und Myokardinfarkt. Ein Patient mit einer Hypertonie Grad 3 (systolischer Blutdruck > 179 mmHg bzw. diastolischer Blutdruck > 109 mmHg) ohne weitere Risikofaktoren wie Diabetes oder Niereninsuffizienz hat ein bis zu 30%iges Risiko, innerhalb von 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis

Zusätzliches Risiko, OS oder Krankheit	Blutdruck (mmHg)				
		Hoch Normal RR syst 130–139 oder RR diast 85–89	Grad-1-HT RR syst 140–159 oder RR diast 90–99	Grad-2-HT RR syst 160–179 oder RR diast 100–109	Grad-3-HT RR syst > 179 oder RR diast > 109
	Keine anderen Risikofaktoren		Leicht erhöhtes Risiko	Moderat erhöhtes Risiko	Hohes Risiko
	1–2 Risikofaktoren	Leicht erhöhtes Risiko	Moderat erhöhtes Risiko	Moderat erhöhtes bis hohes Risiko	Hohes Risiko
	3 oder mehr Risikofaktoren	Leicht bis moderat erhöhtes Risiko	Moderat erhöhtes bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
	OS, CKD Grad 3 oder DM	Moderat erhöhtes bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes bis sehr hohes Risiko
Symptomatische CVD; CKD Grad 4/5; DM mit OS/RF		Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

< 3 %	3–15 %	15–30 %	> 30 %	Risiko für gesamt-kardiovaskuläre Ereignisse in 10 Jahren
< 1 %	1–5 %	5–10 %	≥ 10 %	Risiko für kardiovaskulären Tod in 10 Jahren (SCORE)

RF: Risikofaktoren; OS: Organschaden; CKD: chronische Nierenerkrankung; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; DM: Diabetes mellitus

Abbildung 2: Gesamt-kardiovaskuläres Risiko und Hypertonie. Nachdruck aus [5] mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health.

zu erleiden, bzw. ein bis zu 10%iges Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben (Abb. 2) [5].

Wenn bei höheren Blutdruckwerten das kardiovaskuläre Risiko ansteigt [31], erscheint es logisch, dass auch das kardiovaskuläre Risiko für therapieresistente Hypertoniker erhöht ist. Die Hypothese, dass therapieresistente Hypertonie mit erhöhtem Auftreten von Myokardinfarkt, Insult sowie Herz- und Niereninsuffizienz einhergeht, wird in einigen Studien bestätigt [21, 22, 26, 27].

So liegt in einer Studie von Daugherty et al. die Hazard-Ratio für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie bei 1,47 im Vergleich zu Patienten ohne therapieresistente Hypertonie. Diese bereits im Abschnitt Epidemiologie zitierte, retrospektive Studie wurde an > 200.000 Hypertonikern mit rezenter Diagnosestellung durchgeführt. 1,9 % der Patienten, die zu einem größeren Prozentsatz männlich und in fortgeschrittenem Alter waren sowie höhere Raten von Diabetes mellitus aufwiesen, entwickelten eine therapieresistente Hypertonie. Über einen medianen Zeitraum von 3,8 Jahren zeigte sich erwartungsgemäß eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei therapierefraktären Hypertonikern im Vergleich zu Hypertonikern, die ihr Blutdruckziel erreichen. Hervorzuheben ist, dass unterschiedliche Raten an kardiovaskulären Ereignissen – trotz gleicher Krankheitsdauer in den beiden untersuchten Patientenkollektiven – zu beobachten waren [31].

In einer Studie von Kumbhani et al. zeigt sich ein um 11 % höheres Risiko für kardiovaskulären Tod bzw. Myokardinfarkt oder Insult bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie im Vergleich zu Hypertonikern, die ihre Blutdruckziele erreichen [28].

Auch die Prävalenz der Endorganschäden wie die Zunahme der linksventrikulären Hypertrophie, der Karotis-Intima-Media-Dicke sowie der Mikroalbuminurie und der Retinaläsionen ist bei therapieresistenten Hypertonikern im Vergleich zu Hypertonikern, die ihre Blutdruckziele erreichen, deutlich erhöht [32].

Als besonders gefährdetes Kollektiv wird die Patientenpopulation mit therapierefraktärer Hypertonie beschrieben. In dem bereits erwähnten REACH-Atherosklerose-Register lag für diese Patienten das absolute Risiko, innerhalb von 4 Jahren ein schweres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, bei 21,3 % [28].

Nach aktueller Datenlage ist somit von einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko für Patienten mit therapieresistenter und insbesondere therapierefraktärer Hypertonie auszugehen. Dadurch wird die hohe Relevanz der Identifikation dieses Patientenkollektivs und der erst damit möglichen Behandlungsoptionen unterstrichen.

■ Relevanz für die Praxis

Therapieresistente Hypertonie ist mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen sowie schlechter Prognose hinsichtlich Lebenserwartung bzw. Lebensqualität assoziiert. Das Erkennen der betroffenen Patienten und gegebenenfalls die Zuweisung an einen Blutdruckspezialisten sind äußerst wichtig.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Fagard RH. Resistant hypertension. Heart 2012; 98: 254–61.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2224–60.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease 2012. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_BP_Guideline.pdf [zuletzt gesehen: 03/2015].
- 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.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens 2004; 22: 11–9.
- Richtlinien-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). J Hypertonie 2013; 17: 99–108.
- Carey RM. Resistant hypertension. Hypertension 2013; 61: 746–50.
- 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.
- de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2011; 57: 898–902.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487–97.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS, et al. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med 2012; 125: 882–7.
- Irvin MR, Shimbo D, Mann DM, et al. Prevalence and correlates of low medication adherence in apparent treatment-resistant hypertension. J Clin Hypertens 2012; 14: 694–700.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117: e510–e526.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension. Hypertension 2012; 60: 303–9.
- Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. J Hypertens 2013; 31: 766–74.
- Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, et al. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. Hypertension 2013; 62: 218–25.
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. Hypertension 2014; 63: 451–8.
- Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. Circulation 2012; 125: 1594–6.
- Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in Central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. J Hypertens 2013; 31: 2018–24.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 2012; 125: 1635–42.
- Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. Hypertension 2011; 57: 1076–80.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417–28.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
- Sarafidis PA, Georgiannos P, Bakris GL. Resistant hypertension – its identification and epidemiology. Nat Rev Nephrol 2012; 9: 51–8.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN, et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. Circulation 2011; 124: 1046–58.
- Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. Eur Heart J 2013; 34: 1204–14.
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 7–12.
- Smith SM. Epidemiology, prognosis, and treatment of resistant hypertension. Pharmacotherapy 2013; 33: 1071–86.
- Lewington S, Clarke R, Quizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for 1 million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. J Hypertens 2001; 19: 2063–70.

Dr. Katharina Hohenstein-Scheibenecker

Geboren 1983 in Wien. Studium an der Medizinischen Universität Wien (MUW). Seit 2007 wissenschaftliche Tätigkeit an der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse der MUW mit Schwerpunkt Hypertonie sowie kardiovaskuläre Erkrankungen bei Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation. Von 2007–2013 Ausbildung an den Abteilungen für Nephrologie, Onkologie, Kardiologie, Gastroenterologie, Notfall- und Intensivmedizin der MUW. Seit 2014 Fachärztin für Innere Medizin.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 55

Candeblo 8 mg-Tabletten Candeblo 16 mg-Tabletten Candeblo 32 mg-Tabletten Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg bzw. 16 mg bzw. 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Maisstärke, Eisenoxid rot (E172), Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat; 16 mg, 32 mg zusätzlich: Mikrokristalline Cellulose. **Anwendungsgebiete:** Candeblo ist angezeigt zur: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen; Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Die gleichzeitige Anwendung von Candeblo mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonist, rein. **ATC-Code:** C09CA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **update:** 11.2014

Candeblo plus 8 mg/12,5 mg-Tabletten Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-Tabletten Candeblo plus 32 mg/12,5 mg-Tabletten Candeblo plus 32 mg/25 mg-Tabletten Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg bzw. 16 mg bzw. 32 mg bzw. 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg bzw. 12,5 mg bzw. 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Maisstärke, Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat; Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten zusätzlich: Eisenoxid gelb (E172); Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten zusätzlich: Eisenoxid rot (E172). **Anwendungsgebiete:** Candeblo plus ist angezeigt zur: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff; zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO); schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase; therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie; Gicht. Die gleichzeitige Anwendung von Candeblo plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten + Diuretika; **ATC-Code:** C09DA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **update:** 11.2014

ITERIUM®

Das sympathische Antihypertensivum



Altersbedingte
Hypertonie^{2,4,6}



Stressbedingte
Hypertonie⁸



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



Perimenopausale
Disposition⁹

zur Kombination^{1,2} mit:

Betablocker*
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 Feb 2014; * siehe Punkt 4.5: nicht empfohlene Kombination mit Betablockern bei Patienten mit Herzinsuffizienz, 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 Billimi 2003; 1:71-77

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, β -Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol), Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern: Baclofen, β -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. **armakodynamische/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-Blisters mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durch-drückrücken 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.

Therapieresistente Hypertonie: Ursachen und pharmakologische und nichtpharmakologische Therapie

F. Skrabal

Kurzfassung: Die Therapieresistenz des primären Hochdrucks hat mehrere Ursachen: Sie ist in erster Linie eine Folge der Mediahypertrophie, ausgelöst durch jahrelang schlecht eingestellte Hypertonie. Bei konsequenter Hochdruckbehandlung mit sinnvollen Medikamentenkombinationen kann sich die Mediahypertrophie genauso zurückbilden wie die Linksventrikelhypertrophie. Weitere Ursachen für echte Therapieresistenz sind eine zu hohe Kochsalzzufuhr und Non-Compliance bei der Gewichtsreduktion.

Sinnvolle Medikamentenkombinationen ergeben sich durch die Einhaltung der ABCD-Regel. Diese sollten einen ACEI oder ARB gemeinsam mit einem Saluretikum, weiters einen Betablocker kombiniert mit einem Kalziumantagonisten beinhalten. Bei fortgesetzter Therapieresistenz kann das Thiazid durch ein retardiertes Schleifendiuretikum ersetzt werden. Wird die tägliche Kochsalzzufuhr auf 5 g Natriumchlorid reduziert (dies entspricht einem 24-h-Natrium von 65 mmol Natrium oder einem Nüchtern-Harnnatrium/Kreatinin-Quotienten < 40 mmol/g Kreatinin), werden weitere Zusatzoptionen wie Alphablocker, zentrale Sympathikolytika oder Hydralazin gar nicht mehr notwendig werden, wobei diese Medika-

mente in dieser Reihenfolge natürlich als Zusatzoptionen zur Verfügung stehen. Die Therapieadhärenz bei diesen Mehrfachkombinationen kann durch entsprechende Aufklärung, dass die Tablettenzahl bei Compliance von Woche zu Woche oder von Monat zu Monat reduziert werden kann, deutlich verbessert werden.

Schlüsselwörter: resistente Hypertonie, Mediahypertrophie, Salzkonsum, Übergewicht, reversibles Phänomen, sinnvolle Medikamentenkombination

Abstract: Treatment of Resistant Hypertension: A Reversible Phenomenon. Resistant essential hypertension is a reversible and not a permanent phenomenon. It is caused by at least two phenomena: long-standing hypertension leads to media hypertrophy with consequently enhanced response of resistance vessels to endogenous vasoconstrictors. As soon as media hypertrophy is reversed by consequent medical therapy, this enhanced response and therapy resistance will disappear. Further causes for "therapy resistance" are a high salt intake > 5 g/day,

which surprisingly was not monitored in any of the Symplicity studies, and furthermore non-compliance with weight reduction (mean BMI in the Symplicity HTN-3 trial was 34!). The ABCD rule demands the combination of ACEI or ARB with saluretics on the one hand and the combination of CCB with betablockers on the other hand. The combination of all 4 drugs together with dietetic achievement of a fasting sodium/creatinine ratio < 40 mmol/g creatinine will allow "therapy resistance" to disappear in most cases. Replacement of thiazide diuretics by a long-acting loop diuretic and the additional administration of alpha blockers, centrally acting sympatholytic drugs, and hydralazine are further options. Information should be given to the patients that these multiple drug regimens are only required for a limited time and that drugs can be withdrawn one after the other with good blood pressure control. This will help with therapy adherence in this difficult phase of the natural history of previously ill-controlled hypertension. **J Hyperton 2015; 19 (2): 44–50.**

Key words: resistant hypertension, media hypertrophy, salt intake, overweight, reversible phenomenon, reasonable drug combinations

■ Einleitung

Die Pathogenese der primären Hypertonie ist letztendlich relativ gut durchschaut: Es handelt sich um ein Zusammenwirken von genetischer Disposition und Umweltfaktoren, bei denen vor allem ein erhöhter Sympathikotonus [1], ausgelöst z. B. durch Bewegungsmangel, Übergewicht, hohe Kochsalzzufuhr [2] und psychosozialer Stress zusammenwirken. Assoziiert ist der erhöhte Sympathikotonus zusätzlich mit einer erhöhten sympathischen Empfindlichkeit, ausgelöst durch einen gestörten Besatz der Widerstandsgefäße mit sympathischen Rezeptoren. Für letztere ist ein erhöhter Salzkonsum verantwortlich, der zu einer „Upregulation“ von vasokonstriktorischen Alpharezeptoren und einer verstärkten „Downregulation“ von vasodilatatorisch wirksamen Betarezeptoren führt [3]. Beta-2-Rezeptoren sind bekanntlich für Vasodilatation verantwortlich, weswegen unselektive Betarezeptorenblocker zum Raynaud-Phänomen führen können [4]. Diese „Downregulation“ von Beta-2-Rezeptoren [3] wurde an Blutzellen von gesunden Männern gezeigt, es handelt sich also um ein physiologisches Phänomen, das bei Hypertonie wohl ebenso gelten sollte. Andere Autoren haben gezeigt, dass die Rezeptorendichte von Blutzellen sehr wohl jenen von Rezeptoren des Herz-Kreis-

laufs entspricht [5]. Da es sich bei der Hochdruckkrankheit um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, bei der auch verschiedene Allele von verschiedenen Komponenten des Herz-Kreislauf-Systems beteiligt sind, ist es natürlich nicht gelungen, einen einzelnen Defekt für die Erkrankung verantwortlich zu machen. Üblicherweise gelingt es mit den heute zur Verfügung stehenden Pharmaka exzellent, den Blutdruck zu normalisieren, vor allem dann, wenn auch die erforderlichen Allgemeinmaßnahmen, wie Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität und Reduzierung des Kochsalzkonsums, eingehalten werden. Der vorliegende Artikel behandelt nicht nur die medikamentöse Therapie, sondern auch die notwendigen Allgemeinmaßnahmen im Detail, weil es die Überzeugung des Autors ist, dass es das Nichteinhalten von Allgemeinmaßnahmen ist, welches den Hochdruck erst therapieresistent macht.

Durch Arbeiten von Esler et al., die mithilfe von radioaktiv markiertem Noradrenalin gezeigt haben, dass ein erhöhter sympathischer „outflow“ an der Niere mithilfe des „spill-over“ von radioaktivem Noradrenalin messbar ist [6], ist das Interesse erwacht, unter Zuhilfenahme apparativer Maßnahmen diesen erhöhten sympathischen Outflow zu hemmen. Erst mit Einführung der sympathischen Denervierung der Niere mittels Kathetervorgang ist plötzlich das Kapitel der therapieresistenten Hypertonie verstärkt in der Literatur zu finden. So haben sich die Arbeiten, die sich mit dem therapieresistenten Hochdruck beschäftigen, in den 5 Jahren zwischen 2009 und 2014 in PubMed gegenüber den 5 Vorjahren von 600 auf 1200 Arbeiten verdoppelt. Es ist erstaunlich, dass die Industrie, offen-

Eingelangt und angenommen am 17. Jänner 2015

Aus dem Institut für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselmedizin, Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Falko Skrabal, Institut für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselmedizin, A-8043 Graz, Mariatroster Straße 67; E-Mail: falko.skrabal@medunigraz.at

sichtlich mithilfe des entsprechenden Lobbyings, es verstanden hat, aufgrund einer nicht placebokontrollierten Studie an nur 52 Patienten [7] die sympathische Denervierung der Niere als „Routineverfahren“ einzuführen. In der Bundesrepublik z. B. gibt es > 100 Zentren, die sich aus diskussionswürdigen Motiven dieser Methode verschrieben haben oder hatten. Es wäre völlig ausgeschlossen gewesen, mit einer ähnlich dürftigen Datenlage ein neues Medikament in die Hochdruckbehandlung einzuführen. Allen Ärzten ist bekannt, welcher große Wert auf eine Erhaltung der Endothelfunktion gelegt wird; trotzdem wird hier im besonders heiklen Gefäßgebiet der Nierenarterien eine Endothelschädigung in Kauf genommen. Das sympathische Nervengeflecht umgibt die Nierenarterien in der Adventitia und naturgemäß bekommt das Endothel nach dem Abstandsgesetz, das besagt, dass die Energie mit dem Quadrat der Entfernung abnimmt, ein Vielfaches der Energie ab, welche letztendlich die sympathischen Nervenfasern erreichen kann. Ich denke, dass die kritischen Hochdruckforscher vom negativen Ausgang der Symplicity-3-Studie [8] nicht überrascht waren, die gezeigt hat, dass die sympathische Denervierung der Niere gegenüber einem Placeboverfahren keine Blutdrucksenkung bewirkt. Es ist für mich nicht ganz verständlich, dass die Hypertoniegesellschaften bei so unsicherer Faktenlage auf den Zug der sympathischen Denervierung aufgesprungen sind und deswegen bei inzwischen vielen tausenden Patienten unkontrolliert diese Eingriffe durchgeführt wurden. Kritische Hochdruckforscher haben angemerkt, dass die medikamentöse Therapie besser abschneidet als die renale Denervation [9]. Es muss erwähnt werden, dass dieser Vergleich von medikamentöser Therapie versus Nierennervenablation zwar sehr sauber, aber an einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt wurde. Die Argumente der ESH [10] haben die „caveats“ klar formuliert, wie z. B. das Fehlen von Langzeitdaten über die Sicherheit und vor der Veröffentlichung von Symplicity-3 das Fehlen einer Doppelblindstudie und von 24-h-Blutdruckmesswerten. Ob in der Folge diesen Patienten größerer Schaden zugefügt wurde, wird sich erst in einigen Jahren oder auch erst in Jahrzehnten endgültig herausstellen. Das Statement, dass durch die sympathische Denervation kein Schaden zugeführt wird, ist jedenfalls extrem verfrüht.

■ Ursachen der „Therapieresistenz“ des Hochdrucks

Therapieresistenz als medikamentös reversibles, vorübergehendes Phänomen

Im Laufe der Hochdruckerkrankung kommt es über viele Jahre nicht nur zu einer Linksventrikelhypertrophie, sondern gleichzeitig auch zu einer Mediahypertrophie.

Folkow et al. haben in ihren Arbeiten gezeigt, dass diese Mediahypertrophie aufgrund der vorhandenen gesteigerten Menge an Muskelmasse der glatten Gefäßmuskulatur allein schon ein verstärktes Ansprechen auf Vasokonstriktoren mit sich bringt [11]. Ein Rückgang dieser Mediahypertrophie aufgrund einer ausreichenden Blutdruckbehandlung ist zumindest tierexperimentell zu bewirken [12] wie ein Rückgang der Linksventrikelhypertrophie. Allerdings sind diese Ergebnisse in erster Linie in tierexperimentellen Studien erhoben worden [10, 13]. Eine spezielle Rolle des Angiotensins für dieses Remodelling wurde gezeigt, deswegen sind offensichtlich auch

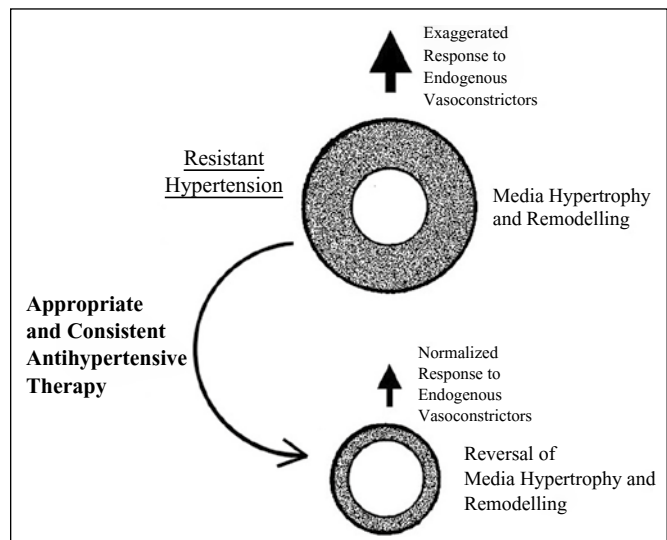


Abbildung 1: Ein theoretisches Konzept, wie durch Rückbildung der Mediahypertrophie auch die Therapieresistenz des Hochdrucks verschwinden kann. Diese Daten sind in erster Linie in tierexperimentellen Studien erhoben worden. Wird durch konsequente pharmakologische Hochdrucktherapie ein Rückgang des „vascular remodelling“ erreicht, normalisiert sich auch die erhöhte Druckantwort auf endogene Vasokonstriktoren wie Angiotensin, Endothelin und Noradrenalin. © Skrabal

A-II-Antagonisten diesbezüglich besonders wirksam [11]. Auch beim Menschen wurde in selektierten vaskulären Gebieten, wie z. B. den Koronararterien, eine Rückbildung des „vascular remodelling“ durch ACE-Hemmer gezeigt [14]. Hier wurde vor allem ein Rückgang des interstitiellen Kollagenvolumens gezeigt. Deswegen dürfte die Erkrankung umso weniger therapieresistent sein, je länger eine exzellente Blutdruckeinstellung vorliegt. Dies wird durch einen Rückgang der Mediahypertrophie bedingt, worauf sich auch die gefäßverengende Wirkung von endogenen Vasokonstriktoren normalisiert (Abb. 1). Abbildung 2 nach einem Vortrag von Doorhut-Mees et al. aus dem Jahr 1978 zeigt, wie durch eine konsequente antihypertensive Therapie im Laufe von 3 Monaten die Behandlung immer effektiver wird und gleichzeitig die im Rahmen des unkontrollierten Hochdrucks vorliegenden Blutdruckspitzen verschwinden. Es genügt in diesem Fall von krisenhaften Blutdruckspitzen, den Basisblutdruck ausreichend zu senken, um auch die Blutdruckspitzen zum Verschwinden zu bringen.

Weitere Ursachen

Weitere Gründe für die Therapieresistenz sind der hohe Kochsalzkonsum in den westlichen Industrieländern, der trotz aller Maßnahmen noch immer in der Größenordnung zwischen zumindest 10 und 13 g Kochsalz am Tag liegt, sowie Adipositas und Bewegungsmangel. Abbildung 3 zeigt die Ursache der durch zu hohen Kochsalzkonsum ausgelösten Therapieresistenz [15].

Das Renin-Angiotensin-System wurde von der Evolution in erster Linie ausgelegt, um bei niedrigem Kochsalzkonsum, wie er über die Jahrtausende der Evolution des Menschen geherrscht hat, vor Kochsalzverarmung zu schützen. Deswegen liegt der Regelbereich für dieses System ausschließlich zwischen einer Kochsalzzufuhr von 0,5 bis maximal 5 g Kochsalz/Tag. In diesem Bereich kann durch eine Änderung der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems die Natriumbilanz auch bei exzessiv niedriger Kochsalzzufuhr von 0,5 g noch ausgeglichen werden und eine ausreichende Natriumkon-

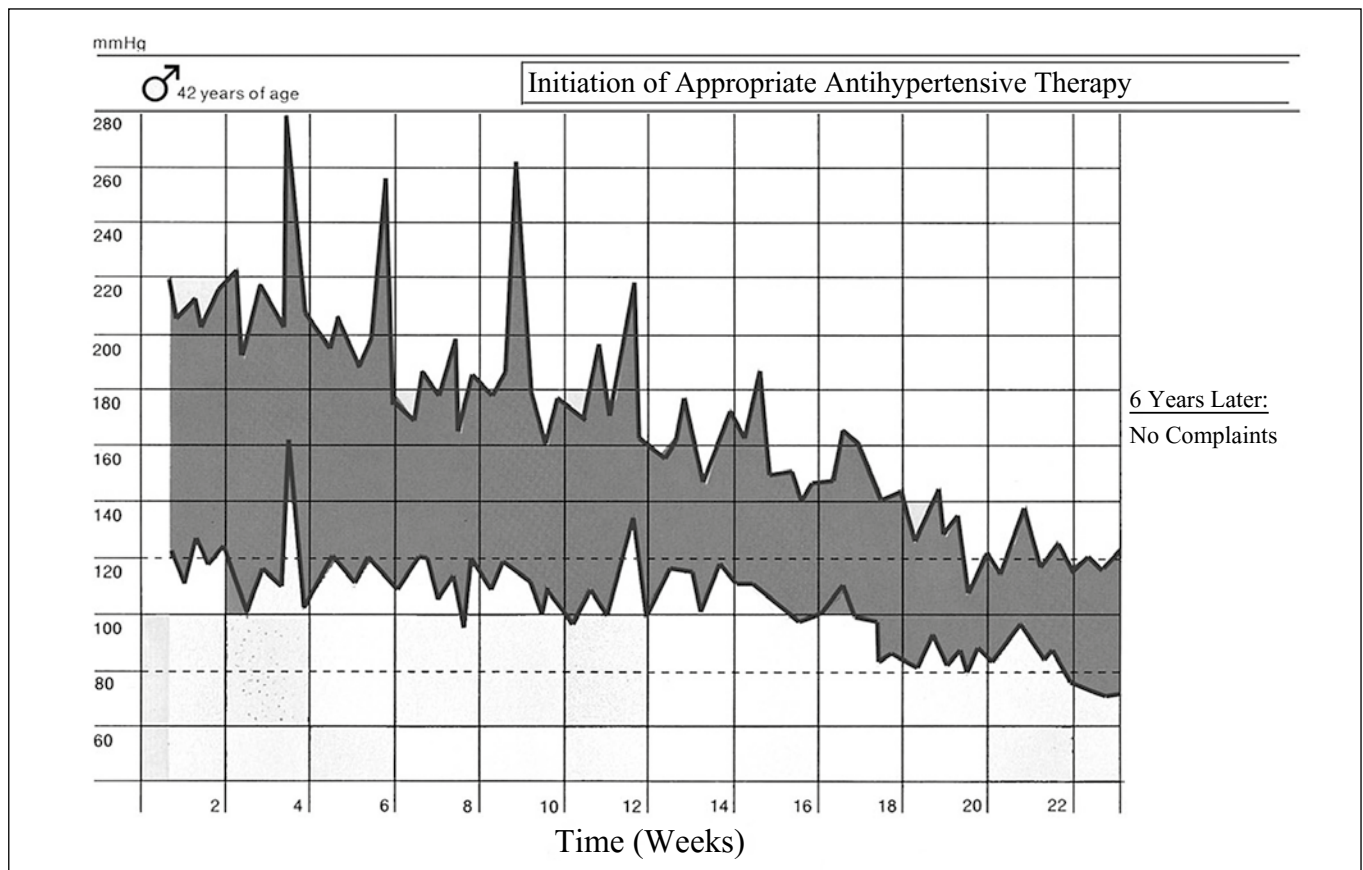


Abbildung 2: Diese Abbildung aus einer sehr alten Arbeit zeigt, dass die Blutdruckvariabilität nach Reduktion des Blutdrucks abnimmt und dass eine konsequente, gut gewählte antihypertensive Therapie mit fortlaufender Behandlungsdauer die Behandlung immer einfacher macht. Zu dem Zeitpunkt des Erscheinens dieses Manuskripts war der Begriff der „therapieresistenten Therapie“ noch nicht *en vogue*. Gestaltet nach einem Vortragsmanuskript von Doorhout-Mees aus dem Jahr 1978 © Skrabal.

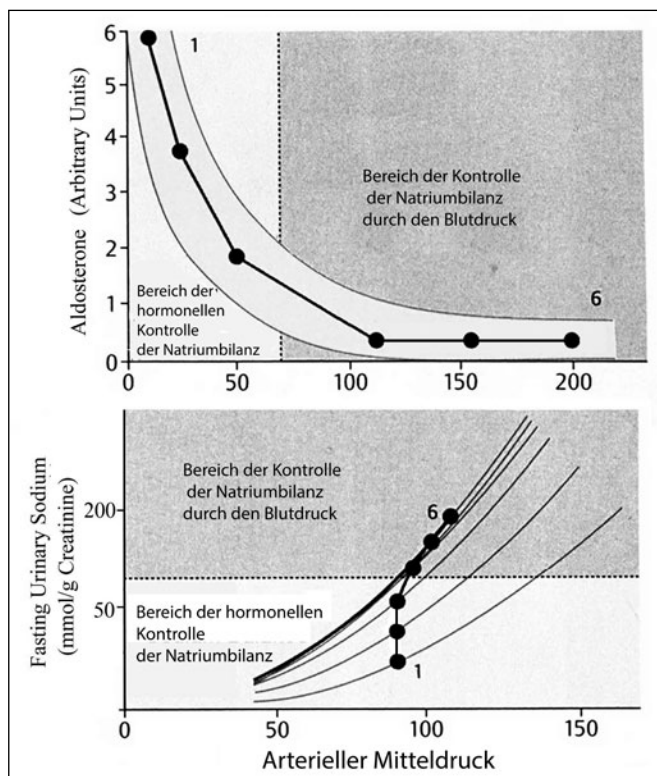


Abbildung 3: Regelbereich der Kochsalzzufuhr, für den das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zuständig ist. Unter einer Kochsalzzufuhr von ca. 5 g/d wird der Blutdruck in erster Linie hormonell geregelt. Ab ca. 5 g ist dieses System außerhalb des Kontrollbereiches und die Natriurese erfolgt durch „Drucknatriurese“, für welche ein permanent erhöhter Blutdruck notwendig ist. Dieser „turning point“ von hormoneller Blutdruckregulation zu Drucknatriurese liegt bei einem Nüchtern-Natrium/Kreatinin-Quotienten von ca. 40 mmol/g Kreatinin [18]. Mod. nach [15]. © Skrabal.

servierung stattfinden. Bei jedem gesunden jungen Menschen kann unter kochsalzärmer Kost die Natriumausscheidung auf 10 mmol oder weniger hinunterreguliert werden und eine ausgeglichene Bilanz stattfinden. Im Gegensatz dazu ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, wie aus der Kurve ersichtlich, bei > 4 g Kochsalz bereits komplett unterdrückt und kann die Natriumbilanz naturgemäß nicht mehr regeln. Dies stellt zwar für die Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Natriumbilanz insofern kein Problem dar, als durch eine Expansion des Flüssigkeitsvolumens und die dadurch erhöhte Filtrationsmenge von Natrium das exzessiv konsumierte Kochsalz leicht ausgeschieden werden kann; dies geschieht jedoch nur auf Kosten eines permanent erhöhten extrazellulären Volumens und eines permanent erhöhten Blutdrucks.

Deutliches Übergewicht führt ebenfalls zu einem erhöhten sympathischen Outflow, welcher besonders auch die Niere erreicht. So betrug z. B. in der Symplicity-HTN-3-Studie der mittlere BMI unglaubliche 34. Ich denke, dass man hier wohl diätetischen Maßnahmen den Vorzug hätte geben müssen. Uns allen ist bewusst, wie schwierig die Umsetzung von Allgemeinmaßnahmen in der Realität ist – dies war auch der Grund, dass die Aktion WASH („world action on salt and health“) ins Leben gerufen wurde [16].

Von Therapieresistenz des Hochdrucks spricht man, wenn unter einer antihypertensiven Therapie mit mehr als einer 3er-Kombination von Medikamenten der Blutdruck weiterhin > 160/100 mmHg liegt. Dies war die Definition im Symplicity-2-Trial [7]. Inzwischen wurde die Definition der Therapie-

resistenz von manchen Arbeitsgruppen noch viel großzügiger ausgelegt, wenn das Blutdruckziel von $< 140/90$ mmHg mit 3 Medikamenten nicht erreicht wird.

Dies wird allgemein auch dadurch verursacht, dass eine sinnlose, wenig synergistische Kombination von Antihypertensiva verwendet wird.

■ Medikamentöse Therapie der „therapieresistenten“ Hypertonie

Abbildung 4 zeigt die ABCD-Regel über sinnvolle Medikamentenkombinationen und das Zusammenwirken von verschiedenen Antihypertensiva. Synergismen entstehen durch die Kombination von einem Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer oder AT1-Blocker) gemeinsam mit einem Saluretikum einerseits und durch Betablocker mit Kalziumantagonisten andererseits. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, wird durch eine Negativierung der Natriumbilanz das Renin-Angiotensin-System „hochgefahren“ und der Blutdruck durch Vasokonstriktion und nicht mehr über das intravasale Volumen aufrechterhalten, sodass dann eine Blockade der Vasokonstriktoren natürlich eine wesentlich bessere antihypertensive Wirkung entfaltet.

Besonders synergistisch wirksam ist auch die Kombination von Betablockern mit einem Kalziumantagonisten, welcher direkt an der Gefäßmuskulatur den Kalziumeinstrom in die glatte Muskelzelle hemmt und so zur Vasodilatation führt. Diese Vasodilatation an der Niere ist auch für einen saluretischen Effekt des Kalziumantagonisten verantwortlich. Deswegen ist eine Kombination von einem Kalziumantagonisten und einem Saluretikum nicht so synergistisch wirksam. Hingegen entsteht durch die Gefäßdilataion eine reflektorische Aktivierung des Sympathikus und durch einen Betablocker lässt sich hier ein besonders günstiger Synergismus erzielen.

Bei der Durchsicht der in Symplicity-HTN-2 und -HTN-3 verwendeten Medikamente fällt auf, dass in Symplicity-2 und -3 zwar an die 100 % der Patienten einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker, jedoch nur ca. 57 % der Patienten die maximale Dosis eines Kalziumantagonisten und nur 85 % einen Betablocker erhielten. Aus den Medikamententabellen dieser Arbeiten (Symplicity-2 und -3) ist damit auch belegt, dass sinnvolle Medikamentenkombinationen an vielen dieser Patienten nicht angewendet wurden.

Weiters fällt die geringe Verwendung von Aldosteron-Antagonisten in den Symplicity-Studien auf. Dabei ist bekannt, dass ein milder Aldosteronismus mit einer erhöhten Aldosteron-Renin-Ratio bei vielen Patienten mit so genanntem „primärem“ Hochdruck besteht [17] und dass viele dieser Patienten daher besonders gut auf Spironolacton ansprechen. In der ASPIRANT-Studie wurde gezeigt, dass die Zugabe eines Aldosteron-Antagonisten bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie den systolischen 24-h-Blutdruck um 10 mmHg senkt [18]. In den oben erwähnten Studien erhielten jedoch nur zwischen 17 und 22 % der Patienten einen Aldosteron-Antagonisten, auch die Aldosteron-Renin-Ratio wurde nicht gemessen. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz stellt eine Kontraindikation für die Verabreichung von Aldosteron-Anta-

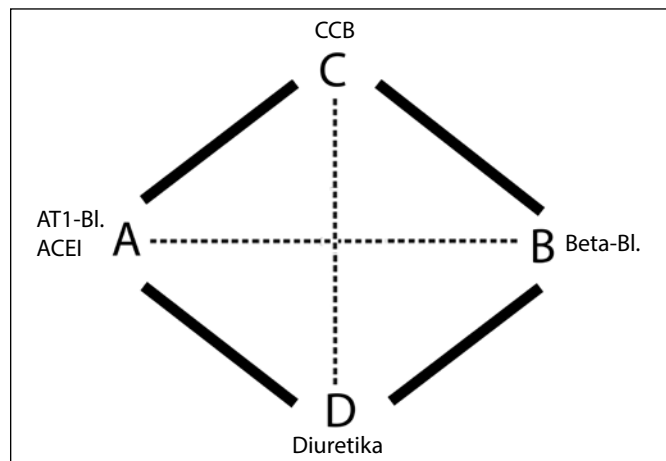


Abbildung 4: ABCD-Regel für die Behandlung des Hochdrucks: Sinnvolle Kombinationen sind durch die durchgezogenen Verbindungslinien dargestellt. Weniger wirksame Kombinationen sind strichliert gezeichnet. ACEI oder ARB benötigen für die volle Wirksamkeit ein Saluretikum, ein CCB zusätzlich einen Betablocker. Hier sind es in erster Linie pathophysiologische Argumente: ACE-Hemmer und AT1-Blocker reduzieren über präsynaptische A-II-Rezeptoren an der sympathischen Nervenendigung die Noradrenalin-Freisetzung, sodass durch diese Medikamentengruppe eine Reduktion der sympathischen Neurotransmission bewirkt wird und ein Betablocker weniger gut synergistisch wirkt. Saluretika hingegen stimulieren das Renin-Angiotensin-System und die Blockade eines stimulierten Systems ist klarerweise wirksamer. Andererseits bewirken die Kalziumantagonisten über renale Vasodilatation eine Natriurese, sodass Saluretika dann weniger synergistisch wirken. Sogar die am meisten retardierten Kalziumantagonisten führen noch zu einer sympathischen Stimulation, sodass dann Betablocker besonders effektiv sind.

Die Rolle der Betablocker wird mittlerweile bei gut therapierbarer Hypertonie, nicht jedoch bei therapieresistentem Hochdruck, auch kritisch gesehen. Aus der Medikamentenliste der Symplicity-Studien ist ersichtlich, dass diese Grundregeln bei einem größeren Teil der Patienten mit „Therapieresistenz“ nicht eingehalten wurden. Es ist bedauerlich, dass die ABCD-Regel in dieser Form erstaunlicherweise nicht in den Guidelines der internationalen Hochdruckgesellschaften enthalten ist. Mod. nach [21]. © Skrabal.

gonisten dar, da dadurch das renale Prostaglandinsystem blockiert [19] und die Nierenperfusion entscheidend reduziert werden kann. Es wurde auch in einer riesigen Beobachtungsstudie von nahezu einer halben Million Patienten gezeigt, dass von den Patienten mit „anscheinend therapieresistenter“ Hypertonie nur jeder zweite Patient eine optimale Auswahl von Antihypertensiva erhielt [20]. Diese „Real world“-Beobachtungsstudie ist deswegen so relevant, weil sie zeigt, wie leichtfertig Patienten als „therapieresistent“ eingestuft werden.

Folgende Vorschläge beim Vorliegen einer Therapieresistenz sollten eingehalten werden:

- Striktes Einhalten und Überwachung der Allgemeinmaßnahmen (siehe unten).
- Striktes Einhalten der ABCD-Regel [21], wie in Abbildung 4 gezeigt. Das heißt, zwingende Gabe eines ACE-Hemmers oder AT1-Blockers mit einem Saluretikum einerseits und eines Betablockers kombiniert mit einem Kalziumantagonisten andererseits.
- Falls dann noch erforderlich, zusätzlich die Zugabe eines Aldosteron-Antagonisten, sofern es die Nierenfunktion und das Serum-Kalium erlauben. Unter der Kombination von ACE-Hemmer oder AT1-Blocker einerseits und Spironolacton andererseits sollten schon nach einer Woche nach Einleiten der Kombinationstherapie das Serum-Keatinin und das Serum-Kalium kontrolliert werden.
- Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, kann es sich bewähren, das Thiaziddiuretikum durch ein retardiertes Schleifendiuretikum, z. B. durch Lasix ret. 30 mg/d, oder durch Torasemid zu ersetzen.

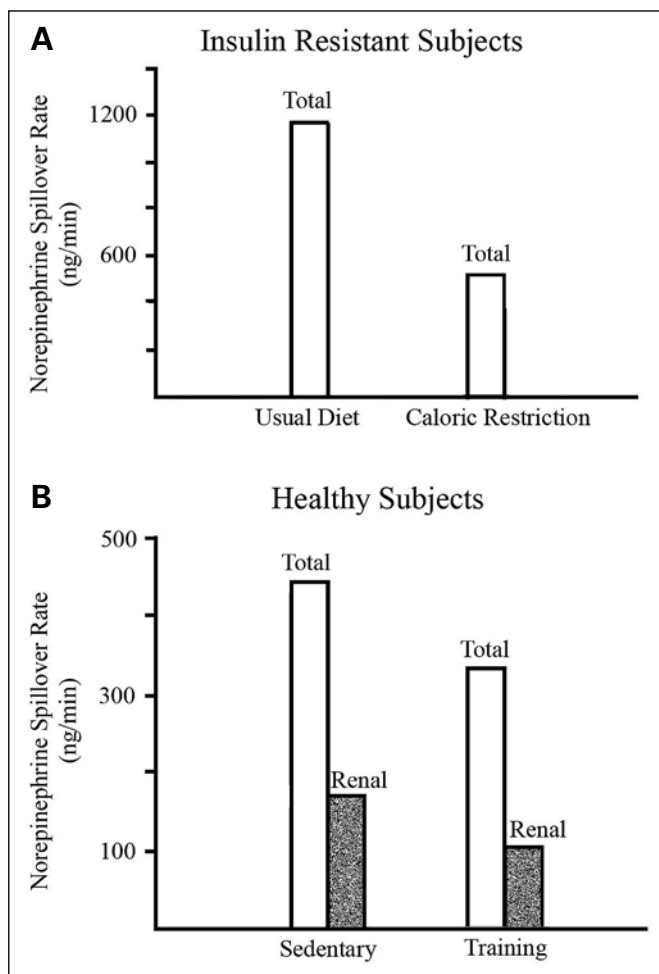


Abbildung 5: Reduktion des sympathischen Outflow durch Gewichtsreduktion (A) und Ausdauertraining (B), gezeigt von genau den Autoren, die in der Folge die invasive sympathische Katheter-Denervierung propagiert haben. Mod. nach [23, 24]. © Skrabal.

- Sofern dann noch nötig, auch Zugabe eines Alphablockers. Dieser sollte allerdings nur angewendet werden, wenn tatsächlich bereits auch ein Betablocker in der Medikamentenkombination enthalten ist, weil in der ALLHAT-Studie [22] gezeigt wurde, dass Alphablocker allein die Gefahr der Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit sich bringen.
- Reichen diese erwähnten Maßnahmen nicht aus, den Blutdruck zu kontrollieren, kann zusätzlich auch ein zentral wirksames Antihypertensivum, z. B. Rilmenidin, dazu gegeben werden, wobei naturgemäß bei bereits erfolgter Verabreichung des Betablockers der Synergismus mit dem Betablocker nur geringe zusätzliche Vorteile bringt.

Es ist bedauerlich, dass Nepresol (Hydralazin) in Österreich nicht mehr erhältlich ist, da die Kombination eines hoch dosierten Betablockers mit diesem Medikament und einem retardierten Scheifendiuretikum eine äußerst effektive Medikamentenkombination darstellt. In schwierigen Fällen lohnt es sich, Hydralazin aus dem Ausland zu bestellen.

■ Zusätzlich notwendige Allgemeinmaßnahmen

Warum wird in dem vorliegenden Artikel so viel Wert auf das Einhalten der Allgemeinmaßnahmen gelegt? Wenn die Ursachen des Hochdrucks weitgehend bekannt sind, wird man wohl nicht die Noxen, die ihn ausgelöst haben, weiter wirken lassen. Dies würde wohl jeder Vernunft widersprechen. Mit den oben angeführten Medikamentenkombinationen gelingt es nahezu in jedem Fall, den Hochdruck unter die geforderten 140 mmHg systolisch zu senken, wenn kein sekundärer Hochdruck vorliegt und wenn vor allem die Allgemeinmaßnahmen, wie Reduktion des Kochsalzkonsums, Gewichtsreduktion und körperliches Training, eingehalten werden.

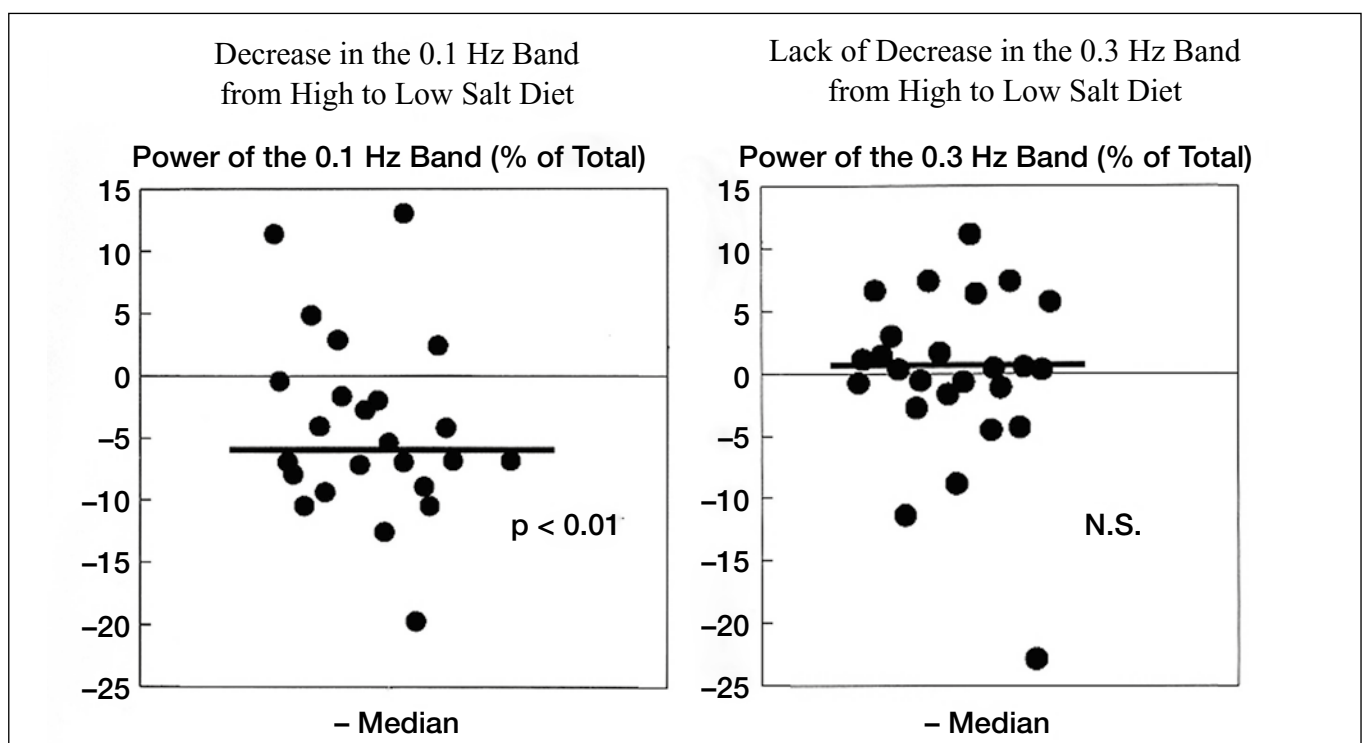


Abbildung 6: Diese Abbildung zeigt mithilfe der Spektralanalyse den Rückgang des zentralen Sympathikotonus durch Kochsalzrestriktion von 12 auf 3–5 g/d, während der durch die Spektralanalyse gemessene Parasympathikus unverändert bleibt. Die Daten wurden in Studien von Skrabal, Kotanko et al. [16, 25] an normotensiven Probanden erhoben. Es ist nicht einsichtig, warum dieses physiologische Prinzip im Laufe der Hochdruckentwicklung verloren gehen sollte. Erstellt nach Daten aus [16, 25]. © Skrabal.

Abbildung 5 zeigt die Wirksamkeit der angesprochenen Allgemeinmaßnahmen auf den sympathischen Outflow just von jenen Autoren, die sich für die apparative sympathische Denervierung starkgemacht haben. In Teil A der Abbildung wird gezeigt, wie durch eine Gewichtsreduktion der Noradrenalin-Spill-Over im Körper und speziell an der Niere reduziert werden kann [23] und Teil B zeigt die Wirksamkeit von Ausdauertraining [24] auf denselben Parameter. Abbildung 6 zeigt eine Reduktion des zentralen sympathischen Outflow, gemessen durch eine Spektralanalyse der Herzratenvariabilität. Wie ersichtlich wird durch eine kochsalzarme Kost von 12 auf 3–4 g/d das 0,1-Hz-Band des Sympathikus reduziert, nicht aber das 0,3-Hz-Band des Parasympathikus verändert. Die Daten wurden an normotensiven Probanden erhoben [16, 25], um ein wichtiges physiologisches Prinzip aufzuzeigen, was natürlich besonders relevant für die Prävention der Hypertonie ist und im Laufe der Hypertonieentwicklung wohl nicht verloren gehen sollte. Wie wirksam die konsequente Natriumreduktion tatsächlich ist, ist in Abbildung 7, die aus der Originalarbeit von Kempner stammt, ersichtlich. Zum damaligen Zeitpunkt waren effektive Antihypertensiva nicht erhältlich, trotzdem konnte bei den meisten Patienten durch eine konsequente Reis-Früchte-Diät, die nur ca. 10 mmol Kochsalz enthielt, eine dramatische Blutdrucksenkung erreicht werden. Die Wirksamkeit einer Reduktion der Kochsalzzufuhr bei therapieresistentem Hochdruck wurde auch in einer in den letzten Jahren durchgeführten randomisierten Studie von der Gruppe um Susanne Oparil [26] gezeigt: Eine Kochsalzrestriktion von 250 auf 50 mmol Natrium/Tag über nur eine Woche (!) reduzierte den Office-Blutdruck um 23 mmHg systolisch, den diastolischen Blutdruck um 9 mmHg. In gleicher Weise wurde der 24-h-Blutdruck systolisch um 20 mmHg und diastolisch um 9,8 mmHg gesenkt. Diese mit „wash-out“ und „cross-over“ sauber durchgeführte Studie hat bei fehlendem Lobbying nicht die notwendige Beachtung gefunden. Diese Studie ist auch ein weiteres Argument dafür, dass eine Therapieresistenz nicht ein permanentes Phänomen darstellt.

Bezüglich der Wirksamkeit der Gewichtsreduktion auf den Blutdruck wird auf die Metaanalyse von Neter et al. [27] verwiesen. In dieser Metaanalyse wurde gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion für jedes verlorene Kilogramm Übergewicht eine Blutdrucksenkung von 1 mmHg bringt. Hätte man in der Symplicity-Studie den BMI der Patienten von 34 auf nur 27 gesenkt, hätte dies einem Gewichtsverlust von ca. 20 kg entsprochen, demgemäß wäre der Blutdruck systolisch und diastolisch um ca. 20 mmHg gesunken.

■ Das Adhärenzproblem bei Vielfachkombinationen

Die Patienten haben natürlich mit Vielfachkombination noch mehr Probleme mit der Compliance und Therapieadhärenz [28] als bei Verabreichung einer Monotherapie, wobei jeder Arzt die Patienten diesbezüglich jedoch moralisch unterstützen kann:

Ich erkläre ihnen anhand einer Zeichnung den Einfluss der Mediahypertrophie auf den Blutdruck und weise darauf hin, dass nach einigen Wochen bzw. spätestens nach Monaten, unter der konsequenten antihypertensiven Therapie, diese un-

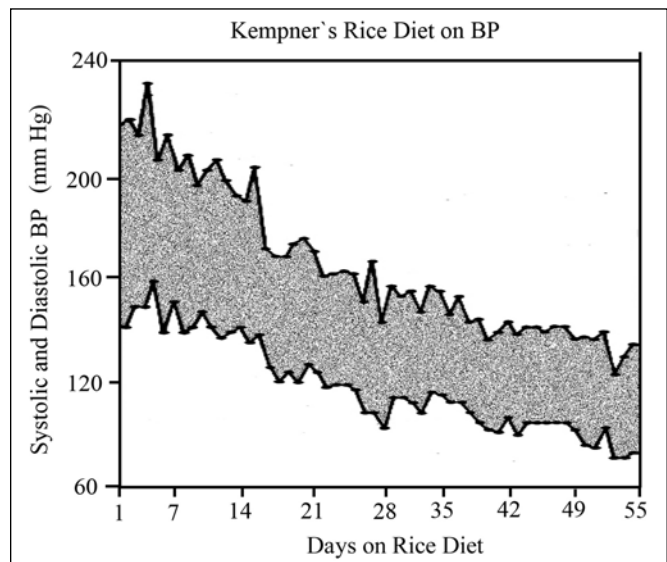


Abbildung 7: Diese Abbildung zeigt Daten aus der Prä-Antihypertensiva-Ära, in der durch die Reis-Früchte-Diät von Kempner auch bei massiver Hypertonie eine exzellente Blutdrucksenkung erreicht werden konnte. Solange die Kochsalzausscheidung als Maß für die Zufuhr nicht monitorisiert und nachweislich nicht auf zumindest 5 g/d gesenkt ist (entsprechend einem Nüchtern-Harnnatrium/Kreatinin-Quotienten < 50 mmol/g Kreatinin), darf sicher nicht von therapieresistentem Hochdruck gesprochen werden. Erstaunlicherweise wurde diese einfache Maßnahme in keiner der Symplicity-Studien ergriffen. Mod. nach [32]. © Skrabal

günstige Zunahme der Muskelmasse an der Gefäßwand verschwindet, die Medikamente Schritt für Schritt abgebaut werden können und dass man in späterer Folge sicher auch mit 1 oder 2 Tabletten morgens das Auslangen finden wird.

Gleichzeitig sind die Patienten aufgefordert, ihren Kochsalzkonsum zu reduzieren, wobei mittels einer Harnsammlung über 24 h nachzuweisen wäre, dass das 24-h-Harnnatrium, das im „steady state“ genau die Kochsalzzufuhr widerspiegelt, auf ca. 50 mmol/Tag reduziert wurde. Wie wir gezeigt haben, ist die Messung des Nüchtern-Natrium/Kreatinin-Quotienten die noch einfachere Methode zur Überwachung der Natriumzufuhr; dieser sollte < 40 mmol/g Kreatinin liegen [29].

Diese Therapie ist besonders bei intelligenten, kooperativen Patienten äußerst wirkungsvoll. Bei Patienten, die weiterhin nicht gewillt sind, ihr massives Übergewicht abzubauen bzw. ihre diätetischen Gewohnheiten anzupassen, wird die erwähnte Vielfachkombination auch über längere Zeit aufrecht bleiben müssen. Allerdings ist bei ausreichender Blutdruckkontrolle, auch ohne Einhalten von Allgemeinmaßnahmen, eine Medikamentenreduktion durch Rückgang der Mediahypertrophie bei genügend guter Einstellung in Sicht. Nach ausführlicher und strukturierter Information des Patienten sehe ich bei mündigen Patienten nach wie vor die Möglichkeit, Lebensstilmodifikationen zu bewirken, obwohl wir alle wissen, wie schwierig dies im Alltag tatsächlich ist.

Man kann jedem hypertensiologisch orientierten und versierten Internisten und praktischen Arzt den Erfolg der oben erwähnten medikamentösen Therapie in Kombination mit den Allgemeinmaßnahmen gewährleisten, sofern nicht eine sekundäre Hypertonie durch eine Nierenarterienstenose, ein Phäochromozytom oder einen Mineralokortikoid-Hochdruck verursacht ist. Auch eine Weißkittelhypertonie sowie ein Schlaf-

apnoesyndrom [30] sind ebenfalls in Betracht zu ziehen [31]. Beim primären Hyperaldosteronismus sind 50 mg Spironolacton keinesfalls ausreichend, sondern Dosen bis zu 200 mg täglich können zur Normalisierung des Blutdrucks erforderlich sein. Der renoparenchymatöse Hochdruck, auch mit Niereninsuffizienz, lässt sich hingegen mit obigen Medikamentenkombinationen gut behandeln.

Selbstverständlich ist bei jeder Hypertonie eine dieser sekundären Ursachen auszuschließen, bevor man den Patienten über Monate mit einer daher nicht wirksamen und nicht gerechtfertigten Vielfachkombination von Antihypertensiva behandelt. Dafür sollte im Sinne der Ökonomie jeweils nur ein einzelnes Verfahren – jeweils mit der höchsten Sensitivität und Spezifität und der geringsten Invasivität – verwendet werden: Die Verwendung einer MR-Angio der Niere mit gleichzeitiger Beurteilung der Nebennieren, eine Bestimmung der Aldosteron/Renin-Ratio und eine Bestimmung von Plasma-Metanephrin und Normetanephrin sind für den Autor die zielstrebigsten Verfahren.

Relevanz für die Praxis

Resistente Hypertonie, sofern es sich nicht um eine sekundäre Hypertonie (renale, renovaskuläre, endokrine Hypertonie) handelt, ist keine eigene Krankheit, sondern eine Folge von jahrelang schlecht kontrollierter Hypertonie. Bei sinnvoller Medikamentenkombination (ABCD-Regel), Einhalten einer Kochsalzreduktion auf < 5 g Kochsalz pro Tag und Gewichtsabnahme bei hohem BMI ist eine „Therapieresistenz“ voll reversibel und erspart sinnlose invasive Eingriffe wie renale Denervierung. Die Konsequenzen dieses Eingriffes sind derzeit nicht abzuschätzen, da bekanntlich Vernarbungen auch erst nach Jahren oder Jahrzehnten schrumpfen. Nach dem Abstandgesetz erfährt die Nierenarterie selbst eine um Potenzen höhere Energiedosis als das in der Adventitia liegende sympathische Nervengeflecht. Derzeit ist daher von diesem Eingriff unbedingt abzuraten.

Danksagung

Die Arbeiten von Skrabal zu diesem Thema wurden in der Vergangenheit vom Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung Österreich sowie vom Zukunftsfonds des Landes Steiermark unterstützt. Ich bedanke mich bei Thomas Weber und Jörg Slany für die kritische Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Anregungen.

Interessenkonflikt

Der Autor meldet keine Interessenkonflikte bei der Verfassung dieser Arbeit.

Literatur:

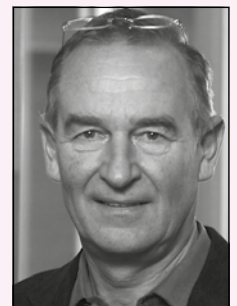
- DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 556–60.
- DiBona GF. Interaction of stress and dietary NaCl intake in hypertension: renal neural mechanisms. *Compr Physiol* 2013; 3: 1741–8.

- Skrabal F, Kotanko P, Meister B, et al. Up-regulation of alpha 2 adrenoceptors and down-regulation of beta 2 adrenoceptors by high-salt diet in normotensive men: enhanced up-regulation of operative (alpha 2:beta 2) adrenoceptor ratio predicts salt sensitivity. *J Hypertens Suppl* 1986; 4: S196–S199.

- Franssen C, Wollersheim H, de Haan A, et al. The influence of different beta-blocking drugs on the peripheral circulation in Raynaud's phenomenon and in hypertension. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 652–9.
- Michel MC, Brodde OE, Insel PA. Peripheral adrenergic receptors in hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 107–20.
- Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.
- Symplcity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotta PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al.; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation in resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
- Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 63: 991–9.
- Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH Position Paper: Renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837–41.
- Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 89–101.
- Christensen KL. Reducing pulse pressure in hypertension may normalize small artery structure. *Hypertension* 1991; 18: 722–7.
- Moreau P, d'Uscio LV, Shaw S, et al. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy: reversal by ET(A)-receptor antagonist. *Circulation* 1997; 96: 1593–7.
- Schwartzkopf B, Brehm M, Mundhenke M, et al. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220–5.
- Skrabal F. The restriction of salt intake for the prevention and treatment of high blood pressure. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 1342–50.
- Campbell NR, Lackland DT, Chockalingam A, et al.; Executive Board of the World Hypertension League; Executive Committee of the International Society of Hypertension. The International Society of Hypertension and World Hypertension League call on governments, nongovernmental organizations and the food industry to work to reduce dietary sodium. *J Hypertens* 2014; 32: 446–7.
- Gordon RD, Stowasser M, Tunney TJ, et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315–8.
- Václavík J, Sedláč R, Plachý M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57: 1069–75.
- Zhang MZ, Hao CM, Breyer MD, et al. Mineralocorticoid regulation of cyclooxygenase-2 expression in rat renal medulla. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F509–F516.
- Egan BM, Zhao Y, Li J, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 2013; 62: 691–7.
- Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, et al.; Executive Committee, British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 81–6.
- Einhorn PT, Davis BR, Massie BM, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis. *Am Heart J* 2007; 153: 42–53.
- Esler M, Straznicki N, Ekelis N, et al. Mechanisms of obesity related hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 787–96.
- Meredith IT, Friberg P, Jennings GL, et al. Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in humans. *Hypertension* 1991; 18: 575–82.
- Kotanko P, Höglinger O, Skrabal F. Beta 2-adrenoceptor density in fibroblast culture correlates with human NaCl sensitivity. *Am J Physiol* 1992; 263: C623–C627.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54: 475–81.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878–84.
- Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, et al. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 218–25.
- Skrabal F. Nomogram for the relation between plasma renin activity and fasting urinary sodium creatinine ratio. *Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100: 2649–51.
- Demede M, Pandey A, Zizi F, et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the primary-care setting. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 340929.
- Hajizadeh N, Assadi F. Resistant hypertension: current status, future challenges. *Int J Prev Med* 2014; 5 (Suppl 1): S21–S24.
- Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1948; 4: 545–77.

Univ.-Prof. Dr. Falko Skrabal

ist Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Nephrologie. Er war Leiter des Departments für Endokrinologie an der Uniklinik für Innere Medizin in Innsbruck, Vorstand der Abteilung für Innere Medizin und ärztlicher Leiter des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Graz, Marschallgasse, und ist derzeit Leiter des Instituts für Herzkreislauf- und Stoffwechselmedizin in Graz. Er lehrt „Innere Medizin unter spezieller Berücksichtigung von Herzkreislauf- und Stoffwechselerkrankungen“ am Universitätsklinikum Graz.



Sekundäre Hypertonie

C. Koppelstätter

Kurzfassung: Die sekundäre Hypertonie definiert sich als arterielle Hypertonie, die in Folge einer anderen Grunderkrankung auftritt. Eine Abklärung sollte gezielt und nur bei begründetem Verdacht erfolgen. Das wichtigste Instrument stellt dabei die ausführliche Anamnese dar, welche neben dem Wissen über die Prävalenz der einzelnen Primärerkrankungen auch Hinweise auf beispielsweise eine Schlafapnoe, ein Phäochromozytom oder vaskuläre Ursachen geben kann. An

erster Stelle in der Abklärung sollte die 24-Stunden-Blutdruckmessung stehen.

Schlüsselwörter: sekundäre Hypertonie, arterielle Hypertonie, 24-Stunden-Blutdruckmessung

Abstract: Secondary Hypertension. Secondary hypertension is defined as arterial hypertension caused by another illness. Investigations may be costly and time-consuming. Therefore, they

should be carefully initiated. The medical history is a potent tool for the decision of the optimal diagnostic pathway (i. e. sleep apnoe, pheochromocytoma, or vascular reasons). Ambulatory blood pressure measurement (ABPM) should stay at the beginning of every exploration for secondary hypertension. **J Hyperton 2015; 19 (2): 51–5.**

Key words: secondary hypertension, hypertension, ABPM

■ Einleitung

Die sekundäre Hypertonie definiert sich als arterielle Hypertonie, die in Folge einer anderen Grunderkrankung auftritt. Zu den häufigsten Ursachen zählen dabei vor allem hormonelle Störungen, Nierenerkrankungen, Erkrankungen bzw. Malformationen von Blutgefäßen und die Überaktivierung des sympathischen Nervensystems. Gegenüber der primären (essenziellen) Hypertonie besteht prinzipiell die Möglichkeit eines Erreichens normotoner Werte bei erfolgreicher Behandlung der Grunderkrankung.

In den letzten Jahren hat die Abklärung der sekundären Hypertonie in der Fachliteratur und in medizinischen Boulevardzeitschriften zusätzliche Beachtung erhalten, da im Rahmen neuer interventioneller Methoden in der Hypertoniebehandlung eine sekundäre Ursache der Hypertonie sowohl für die Durchführung einer renalen Denervation als auch für die Implantation eines Barorezeptorstimulators eine Kontraindikation darstellt und deshalb eine adäquate Evaluation notwendig macht.

■ Prävalenz

Die Abklärung auf sekundäre Hypertonie wird von Patienten mit arterieller Hypertonie meist gerne angenommen, da sie die Möglichkeit eröffnet, dass langfristig keine medikamentöse Dauertherapie notwendig sein könnte. In der Aufklärung dieser Patienten ist deshalb die Darstellung der niedrigen Prävalenz einer sekundären Hypertonie mit 5–10 % in der Bevölkerung mit arterieller Hypertonie eine dringende Notwendigkeit.

Die Prävalenz der sekundären Hypertonie ist in einzelnen Gruppen unterschiedlich. Als Hinweise für spezielle Formen gelten Alter, Habitus, Blutdruckverhalten in der 24-Stunden-Messung („Non-Dipping“) und manifeste Atherosklerose. In der Patientengruppe, die unter therapieresistenter Hypertonie leidet, ist die Prävalenz nochmals höher anzusetzen. Der primäre Hyperaldosteronismus beispielsweise präsentiert sich bei therapieresistenter Hypertonie mit einer mehr als doppelt so hohen Prävalenz als im Kollektiv der Hypertoniker,

die mit maximal 3 Substanzklassen ausreichend einzustellen sind. Ähnliches gilt auch für das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS). Seltene sekundäre Ursachen wie das primäre Cushing-Syndrom, das Phäochromozytom oder eine Coarctatio aortae zeigen im Gegensatz dazu keine höheren Prävalenzraten beim therapieresistenten Hypertoniker [1, 2].

■ Prädisponierende Faktoren

Prädisponierende Faktoren können die Wahrscheinlichkeit auf das Entdecken einer sekundären Hypertonie in der Abklärung erhöhen. Beispielsweise könnte bei übergewichtigen Patienten eine sekundäre Abklärung initial eher auf ein OSAS und endokrine Formen der Hypertonie hinweisen.

Sehr junge Patienten sollten im Gegensatz dazu initial eher hinsichtlich einer Coarctatio aortae bzw. Nierenarterienstenose im Sinne einer fibromuskulären Dysplasie (FMD) abgeklärt werden, ältere Patienten mit bekannter Vasosklerose wiederum initial auf renoparenchymatöse oder renovaskuläre Ursachen. Das Wissen über diese Assoziationen kann als Grundlage für ein rationales Screening der zu betreuenden Patientengruppe dienen.

■ Pseudohypertonie und Pseudoresistenz

Auch wenn die Patienten beim Internisten oder auf Spezialambulanzen häufig bereits mit der spezifischen Fragestellung auf Abklärung einer sekundären Hypertonie vorstellig werden, sollte – falls dies noch nicht geschehen ist – auf Pseudohypertonie und Pseudoresistenz geprüft werden. Beide Begriffe beschreiben den Umstand, dass zwar erhöhte Blutdruckwerte gemessen werden, diese jedoch auf fehlerhaftes Messen oder fehlerhafte Messverfahren zurückzuführen sind.

Die Pseudohypertonie beim älteren Patienten entsteht durch die altersbedingt steiferen arteriellen Blutgefäße, sodass ein höherer Druck der Manschette des Blutdruckmessgerätes benötigt wird, um die Strömung im Blutgefäß zu unterbinden. Einzig die direkte intraarterielle Blutdruckmessung würde Echtwerte ergeben, die jedoch aufgrund der Invasivität nur eine theoretische Option darstellt.

Die Pseudoresistenz ist auf falsche Messmethoden, wie z. B. zu kurze Wartezeiten in Ruhe vor der Messung, die falsche Manschettengröße (Überschätzung des Blutdrucks durch zu

Eingelangt und angenommen am 17. Jänner 2015

Aus der Ordination Dr. Christian Koppelstätter, PhD, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. Christian Koppelstätter, PhD, A-6020 Innsbruck, Wilhelm-Greil-Straße 5; E-Mail: praxis@blutdruck-therapie.at

Tabelle 1: Blutdrucksteigernde Komedikation. Erstellt nach Daten aus [4].

- Kortison
- NSAR
- Orale Antikonzeptiva
- Immunsuppressiva (Cyclosporin > Tacrolimus)
- VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab [Avastin®])
- Tyrosinkinase-Inhibitoren (Sunitinib [Sutent®], Sorafenib [Nexavar®])
- Antidepressiva (Venlafaxin [Efectin®])
- MAO-Hemmer (Moclobemid [Aurorix®], Rasagilin [Azilect®])

MAO: Monoaminoxidase; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; VEGF: „vascular endothelial growth factor“

kleine bzw. Unterschätzung durch zu große Manschetten bezogen auf den Oberarmumfang) oder die nicht korrekte Anlage auf Herzhöhe, zurückzuführen.

Zusätzlich sollte evaluiert werden, ob die bereits bestehende medikamentöse Therapie eine adäquate Kombination unterschiedlicher Substanzgruppen enthält und ausreichend dosiert wurde.

Zum Ausschluss vieler dieser beeinflussenden Faktoren ist die 24-Stunden-Blutdruckmessung das ideale Werkzeug mit dem zusätzlichen Informationsgewinn über den nächtlichen Blutdruck und den früh morgendlichen Blutdruckanstieg. Ein inverses nächtliches „Dipping“ mit Herzfrequenzanstieg erhöht zusätzlich die Wahrscheinlichkeit einer sekundären Hypertonie.

■ Hypertonie-induzierende und -verstärkende Medikation

Vor Beginn einer intensiven Abklärung auf sekundäre Hypertonie sollten Patienten auf eine potenzielle Einnahme der häufigsten Substanzen, die zu einer sekundär bedingten Blutdruckerhöhung führen können, befragt werden.

Neben nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und oralen Kontrazeptiva können Antidepressiva, die in den Monoaminoxidase-Weg eingreifen, Immunsuppressiva und spezielle neue Therapeutika in der Onkologie (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib) zu teils signifikanten Blutdruckanstiegen führen (Tab. 1).

Zur Bestimmung einer länger bestehenden, nicht behandelten oder erkannten Hypertonie bzw. einer anhaltenden Therapieresistenz eignet sich eine Abklärung auf Endorganschäden. Dazu gehört die Durchführung der EKG, der Echokardiographie, der Pulswellenanalyse, der Bestimmung der Nierenfunktion inklusive (Mikro-) Albumin im Harn, der Untersuchung des Augenhintergrundes sowie der Sonographie der abdominalen Aorta und der Halsschlagadern.

Nach Durchführung all dieser Voruntersuchungen sollte man sich häufige und seltene Ursachen für sekundäre Hypertonien vor Augen führen, um eine rasche und sinnvolle Abklärung zu garantieren [3, 4].

■ Häufige Ursachen für sekundäre Hypertonie

Renoparenchymatöse Ursachen

Als häufige Ursachen für eine sekundäre Hypertonie gelten sowohl die renoparenchymatöse Erkrankung als auch die Nierenarterienstenose. Das Screening hinsichtlich renoparenchymatöser Erkrankungen erfolgt durch die Nierenparameterbestimmung in Blut und Harn. Neben Serumkreatinin, Harnstoff und Kalium im Blut sollten Protein und Albumin zusätzlich zu einem Harnsediment bestimmt werden. Bei rasch aufgetretenen renoparenchymatösen Erkrankungen wird die Zuweisung an eine nephrologische Ambulanz empfohlen, da die Abklärung und Therapieentscheidung häufig auch eine Nierenbiopsie mit adäquater histologischer Aufarbeitung benötigt.

Renovaskuläre Ursachen

Indirekte klinische Hinweise auf eine Nierenarterienstenose sind eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion, insbesondere nach Therapiebeginn mit RAS-Blockern. Ebenso kann eine rasche Verschlechterung eines zuvor gut eingestellten Blutdrucks darauf hinweisen. In der abdominalen Auskultation kann zudem – wenn auch selten – ein Stenosegeräusch als Hinweis dienen. Bei beidseitiger Nierenarterienstenose kann es aufgrund rascher Flüssigkeitsverschiebungen zu einem akuten Lungenödem („flash pulmonary edema“) trotz normaler Linksventrikelfunktion kommen.

Hinsichtlich der Abklärung auf Nierenarterienstenose scheint die Duplexsonographie der Nierenarterien aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und leichten Verfügbarkeit als erste Untersuchung empfohlen. Der Untersucher benötigt jedoch nicht nur lange sonographische Erfahrung, sondern auch gute Schallbedingungen beim Patienten, um eine adäquate Diagnostik zu garantieren. Da jedoch viele Patienten, die unter einer therapieresistenten Hypertonie leiden, häufig auch ein metabolisches Syndrom und damit deutliches Übergewicht aufweisen, ist eine therapieentscheidende Diagnostik bei diesen Patienten selten möglich. Ist eine intensivierte Abklärung bei möglicher therapeutischer Konsequenz erwünscht, werden die kontrastmittelunterstützte Computertomographie (Sensitivität 98 %, Spezifität 94 %), die Magnetresonanztomographie (Sensitivität 100 %, Spezifität 71–96 %) sowie als Goldstandard die invasive Angiographie (idealerweise mit Druckdrahtmessung vor und nach einer bestehenden Stenose) empfohlen. Vor einer intensiven Abklärung bei Verdacht auf eine Nierenarterienstenose sollte auf alle Fälle bedacht werden, dass die rezent publizierten Daten aus den ASTRAL- und CORAL-Studien keinen signifikanten Nutzen einer invasiven Therapie einer Stenose für die dort beschriebenen Patientenpopulationen erbrachten [5, 6].

Als gesichert gilt, dass bei Diagnosestellung einer FMD die perkutane transluminale Angioplastie vor allem bei jungen symptomatischen Patienten weiterhin als Mittel der Wahl angesehen wird. Bei Nierenarterienstenosen aufgrund einer Atherosklerose wäre eine Revaskularisation bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie und akutem Auftreten von Lungenödem („flash pulmonary edema“) bei regelrechter Linksventrikelfunktion und rascher Verschlechterung der Nierenfunktion zu überlegen.

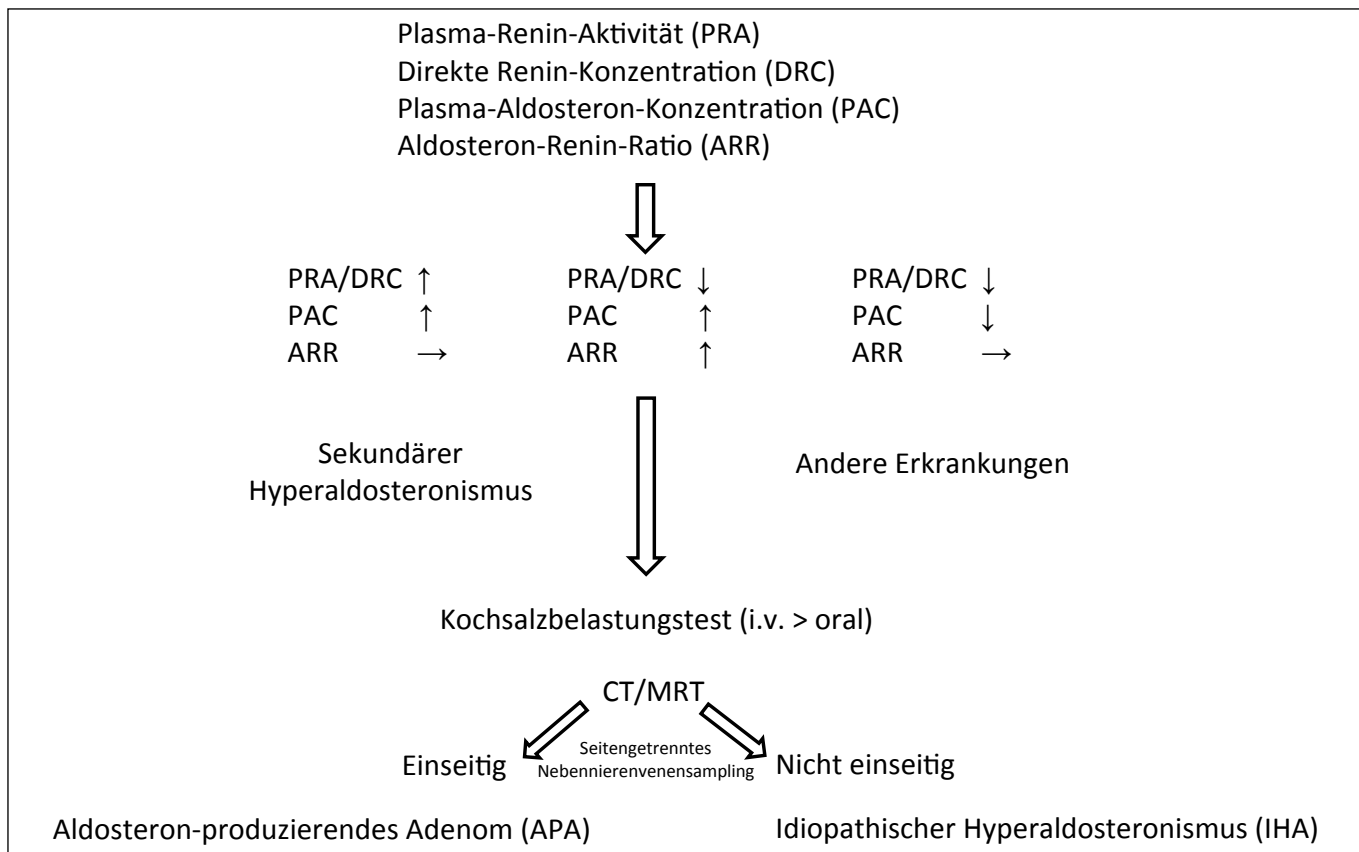


Abbildung 1: Abklärungsalgorithmus primärer Hyperaldosteronismus. Erstellt nach Daten aus [7].

Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) wird regelmäßig als häufigste Ursache für eine sekundäre Hypertonie angegeben. Eine Abklärung beinhaltet eine Anamnese hinsichtlich Tagesmüdigkeit, Schnarchen und Atempausen, progressives kognitives Defizit und morgendliche Kopfschmerzen. Zusätzlich steigert ein Habitus mit Adipositas, Makroglossie und kurzem Hals die Wahrscheinlichkeit auf diese Erkrankung. Als Screeninginstrument gilt die ambulante kardiorespiratorische Polygraphie mit Bestimmung des Apnoe-Hypopnoe-Index, zur Diagnosesicherung in weiterer Folge die Polysomnographie, die nur in Schlaflabors durchgeführt werden kann.

Primärer Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus (auch Conn-Syndrom genannt) ist die häufigste endokrinologische Ursache für eine sekundäre Hypertonie und erreicht laut Studien bei therapieresistenten Hypertonikern eine Prävalenz von bis zu 23 %. Von Seiten der internationalen Gesellschaft für Endokrinologie sollte vor einer Abklärung der Renin- und Aldosteronwerte auf einen ausgeglichenen Kaliumspiegel geachtet bzw. eine etwaige Hypokaliämie ausgeglichen werden. Außerdem sollten weder ein Aldosteronantagonist noch ein kaliumsparendes Diuretikum in der Medikation verwendet werden. Die regelmäßige Einnahme von Lakritze oder ähnlichen Produkten sollte ebenso pausiert werden. Als Antihypertensiva mit nichtsignifikanter Auswirkung auf die laborchemische Untersuchung wird die Gruppe der Alpha-Blocker und Kalziumkanalblocker vom Verapamil-Typ angesehen.

Nach Ausschluss dieser beeinflussenden Faktoren erfolgt die Bestimmung der Aldosteron-Renin-Ratio (ARR) im Serum

(Plasma-Aldosteron-Konzentration/Plasma-Renin-Aktivität oder Plasma-Renin-Konzentration) beim sitzenden Patienten am frühen Vormittag (Abb. 1). In den internationalen Richtlinien wird keine klare Präferenz angegeben, ob die Plasma-Renin-Aktivität oder Plasma-Renin-Konzentration bevorzugt werden sollte. Zeigt sich eine erniedrigte Plasma-Renin-Aktivität bzw. Plasma-Renin-Konzentration bei erhöhter Plasma-Aldosteron-Konzentration und damit eine erhöhte ARR, ist eine Bestätigung dieses Ergebnisses durch eine zusätzliche Methode indiziert. Bei einem positivem ARR-Ergebnis kann ein Kochsalzbelastungstest (dem i.v. Test ist der Vorzug zu geben) zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Dies ist bei Patienten mit ausgeprägter Hypertonie oder mit schwerer Herzinsuffizienz jedoch oft zwangsläufig kontraindiziert.

Nach bildgebender Diagnostik (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) sollte bei unklarem Ergebnis zur weiteren Abklärung auf einen idiopathischen Hyperaldosteronismus (IHA) bzw. ein Aldosteron-produzierendes Adenom (APA) das seitengetrennte Nebennierenvenensampling durchgeführt werden, das nur in sehr wenigen Zentren ausreichend angeboten werden kann. Bei Vorliegen eines IHA ist der Beginn mit einem Aldosteronantagonisten, bei einem APA eine operative Sanierung indiziert [7, 8].

■ Seltene Ursachen

Phäochromozytom

Das Phäochromozytom ist entgegen der Häufigkeit der Abklärung eine sehr seltene Ursache für eine sekundäre Hypertonie (0,1–0,6 %) und in seiner Prävalenz auch bei therapiere-

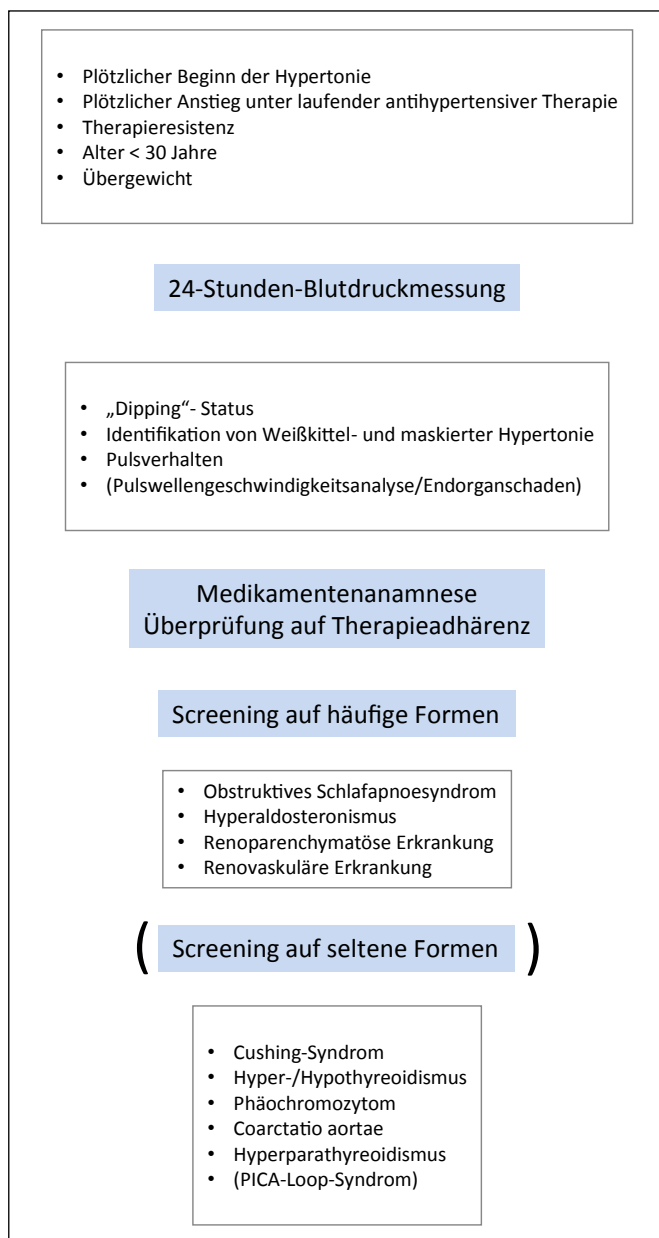


Abbildung 2: Abklärungsalgorithmus für sekundäre Hypertonie.

sistenten Hypertonikern nicht häufiger zu finden. Das Screening auf diese Erkrankung sollte vor allem bei einer Anamnese von paroxysmalen Blutdruckentgleisungen, Palpitationen, starken Schweißausbrüchen, bleicher bzw. nasser Haut und starken, plötzlich auftretenden Kopfschmerzen erfolgen. Dazu wird empfohlen, Metanephrine entweder im Plasma oder im 24-Stunden-Sammelharn zu bestimmen. Werte, die sich nur bis zum maximal 2-Fachen über dem Normbereich zeigen, sollten jeweils durch die andere Methode kontrolliert werden. Eine Bestimmung von Chromogranin A kann das Ergebnis festigen, jedoch ist dabei darauf zu achten, dass Protonenpumpenhemmer Chromogranin A deutlich erhöhen können. Zur weiteren Klärung kann ein Clonidin-Suppressions-test durchgeführt werden. Vorsicht ist bei isolierter Erstgabe von Beta-Blockern geboten, da diese paradoxe Blutdruckkrisen auslösen können. Zu erwähnen ist, dass die Abklärung auf ein Phäochromozytom heutzutage häufig nicht aufgrund eines klinischen Bildes, sondern eines radiologischen Zufallsbefundes einer Nebennierenraumforderung (Inzidentalom) gestar-

tet wird. Das Vorgehen der Abklärung sollte nach ausführlicher Anamnese nach denselben Regeln, wie zuvor bereits erwähnt, erfolgen [7].

Cushing-Syndrom

Eine ebenso seltene Ursache für eine sekundäre Hypertonie ist das Cushing-Syndrom, das in seiner primären Manifestation eine Prävalenz unter 0,1 % aufweist. Der Habitus weist neben Fettleibigkeit, Gesichtsröte, Hirsutismus und Striaebildung in 80 % eine Hypertonie auf. Die Abklärung besteht in einem Dexamethason-Suppressionstest. In niedriger (1–2 mg) oder hoher (8 mg) Dosierung wird Dexamethason zwischen 22 und 23 Uhr eingenommen und der Kortisolspiegel am nächsten Tag zwischen 8 und 9 Uhr am Vormittag bestimmt. Ein deutlicher Abfall (< 40 ng/l) schließt eine Autonomie und damit ein Cushing-Syndrom aus. Zur weiteren Abklärung wird hier die 24-Stunden-Harnsammlung mit der Bestimmung von Kortisol empfohlen (Grenzwert > 55 µg in 24 Stunden). Deutlich häufiger als das primäre Cushing-Syndrom findet sich jedoch die sekundäre Form bei lang andauernder Gabe von hochdosiertem Kortison.

■ Äußerst seltene Ursachen

Sowohl der Hyper- als auch der Hypothyreoidismus können zur Blutdruckerhöhung führen. Hinsichtlich der Pathophysiologie werden u. a. Veränderungen des Kalziumhaushaltes im Bereich der glatten Gefäßmuskulatur sowie auch direkte Änderungen an der kardialen Auswurfleistung diskutiert.

Die Coarctatio aortae ist im Erwachsenenalter äußerst selten zu finden. Hinweisend kann eine arterielle Hypertonie bei schwachen Femoralispulsen sein. Die Untersuchungsmethode der Wahl ist die Echokardiographie (suprasternales Fenster) bzw. Rippeninzisionen im Thoraxröntgen mit weiterer Abklärung durch eine kontrastmittelunterstützte Computertomographie.

Als äußerst seltene Ursache wird das PICA- („posterior inferior cerebellar artery“-) Loop-Syndrom diskutiert, bei dem es durch eine Verlaufsanomalie der PICA im Bereich der Pons zu einer Kompression des Blutdruckzentrums kommt. Die Datenlage dazu ist jedoch inkonsistent und die therapeutische Behandlung ist maximalinvasiv, sodass eine Abklärung nur bei absoluter Therapieresistenz zu erwägen ist. Sprunghafte Blutdruckänderungen könnten als Hinweis angesehen werden. Eine bildgebende Diagnostik sollte nur von erfahrenen Radiologen durchgeführt werden.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend besteht die Kunst der Abklärung auf sekundäre Hypertonie (Abb. 2) im Wissen um die Prävalenz beim einzelnen Patienten, die diagnostischen Möglichkeiten sowie die therapeutische Konsequenz. An erster Stelle sollte immer die Durchführung einer ausführlichen Anamnese und einer 24-Stunden-Blutdruckmessung stehen, um die Diagnose der arteriellen Hypertonie zu sichern und Anhaltspunkte zur weiteren Abklärung zu bekommen. Bei jungen Patienten kann eher an hormonelle Ursachen, bei älteren Patienten an metabolische, atherosklerotische und renale Erkrankungen gedacht

werden. Bei unklaren Befunden im Rahmen der Primärabklärung ist das Hinzuziehen einer Spezialambulanz zu empfehlen.

■ Relevanz für die Praxis

Maximal 10 % der Hypertoniker leiden an einer sekundären Hypertonie. Die Abklärung auf sekundäre Hypertonie sollte dabei gezielt, im Wissen der Prävalenz der einzelnen Ursachen und nach ausführlicher Anamnese erfolgen. Ein Großteil der Abklärung kann dabei extramural durchgeführt werden und beinhaltet sowohl sonographische als auch laborchemische Methoden. Eine 24-Stunden-Blutdruckmessung sollte in der Frühphase zur Abklärung einer sekundären Hypertonie immer durchgeführt werden.

■ Interessenkonflikt

Vortragstätigkeiten für die Firma Novartis.

Literatur:

1. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. Arch Intern Med 1987; 147: 1289–93.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al.; American Heart Association Professional

Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117: e510–e526.

3. Ott C, Schneider MP, Schmieder RE. Ruling out secondary causes of hypertension. Euro-intervention 2013; 9 (Suppl R): R21–R28.

4. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J 2014; 35: 1245–54.

5. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2009; 361: 1953–62.

6. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atheroscle-

rotic renal-artery stenosis. N Engl J Med 2014; 370: 13–22.

7. Finkenstedt G. Nebennierenerkrankungen mit Blutdruckproblemen: Primärer Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom. J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4: 11–8.

8. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al.; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3266–81.

Dr. Christian Koppelstätter, PhD

Geboren 1975 in Innsbruck. 1993–2000 Studium an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, 2000–2002 Assistent am Department für Physiologie in Innsbruck, 2002–2005 wissenschaftlicher Assistent am Department für Nephrologie und Hypertensiologie in Innsbruck. 2005–2013 Ausbildung zum Internisten, Nephrologen bzw. als Facharzt tätig am Department für Nephrologie und Hypertensiologie, 2005–2008 PhD am Institut für biologische Altersforschung in Kooperation mit der Universität Glasgow. Seit 2013 niedergelassener Wahlarzt für Innere Medizin und Nephrologie in Innsbruck bzw. Oberarzt an der kardiologischen Abteilung des Reha-Zentrums Münster und aktiver Notarzt am Stützpunkt Kramsach.



Candeblo® / plus

Candesartan Cilexetil / + HCT

Referenzprodukte: Blopess®/Atacand®, Blopess® plus/Atacand® plus



Nur Candeblo® ist laktosefrei¹

Unverwechselbares Markengenerikum



- Reduziert die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und LV syst. Dysfunktion²
- Ist teilbar (alle Wirkstärken¹)
- Candeblo®: 8 mg, 16 mg, 32 mg
Candeblo® plus: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 mg, 32/25 mg

Therapieresistente Hypertonie – Literatur-Update

J. Slany

Die therapieresistente Hypertonie (TRH) ist in den letzten Jahren zum Hauptthema der Hochdruckliteratur geworden. In Ergänzung zu den Artikeln des Themenhefts soll hier in konzentrierter Form auf einige ausgewählte neue Arbeiten zu diesem Thema hingewiesen werden.

■ Epidemiologie

Zunächst 3 Arbeiten über epidemiologische Aspekte: Alle 3 stammen aus der „Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke“-Studie (REGARDS). Das ist eine populationsbasierte Kohortenstudie an 30.239 Personen quer aus den kontinentalen Vereinigten Staaten von Amerika, die bei Einschluss mindestens 45 Jahre alt waren. Die erste befasst sich mit der Rolle eines ungesunden Lebensstils [1]. Unter den Teilnehmern, die 3 oder mehr Klassen von Antihypertensiva verschrieben hatten, fanden sich 1293 (49,7 %) mit offenkundiger („apparent“) TRH, definiert als ein Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg, gemessen zu Hause nach einem vorgegebenen Protokoll von geschultem medizinischem Personal, das auch die Medikamentenschachteln kontrollierte. Als Vergleichskollektiv dienten Patienten, deren Blutdruck mit 3 Medikamenten kontrolliert war. In beiden Gruppen war ungesunder Lebensstil häufig. Im Vergleich zu den Teilnehmern, deren Blutdruck mit 3 Medikamenten kontrolliert war, fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Adipositas, körperlicher Inaktivität, Raucherstatus, Alkoholismus, hohem Natrium-Kalium-Verhältnis in der Kost und niedrigem DASH-Diät-Score (wobei die DASH-Kost als *die* gesunde Kost schlechthin gilt). Personen mit TRH waren signifikant häufiger Männer, Schwarze sowie Diabetiker und hatten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion, eine Albuminurie und eine KHK. **Konklusion:** Ungesunder Lebensstil scheint keinen wesentlichen Beitrag zur TRH zu leisten. Vielmehr dürften andere Faktoren wie Geschlecht, Rasse, Diabetes und Nierenerkrankung maßgeblich sein.

Eine neuere Arbeit ändert die Fragestellung und untersucht in der gleichen Population den Einfluss von gesundem Lebensstil auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei Patienten mit TRH [2]. Aus früheren Studie ist bekannt, dass Patienten mit TRH im Vergleich zu solchen, die mit 3 Antihypertensiva kontrolliert sind, ein um etwa 50 % höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen. Bei 2043 Patienten mit TRH wurden die Auswirkungen von 6 gesunden Lebensstilmerkmalen (normaler Taillenumfang, körperliche Aktivität an mindestens 4 Tagen der Woche, Nichtrauchen, mäßiger Alkoholkonsum, hoher DASH-Score und niedriges Natrium-Kalium-Verhältnis in der Nahrung) im Verlauf von 4,5 Jahren analysiert. Körperliche Aktivität und Nichtrauchen waren die wichtigsten Faktoren für ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie für Gesamtmortalität. Adipositas spielte so gut wie keine Rolle. Je mehr gesunde Lebensstilmerkmale, umso geringer das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse; multivariabel angepasste Hazard-Ratios

betragen für Personen mit 2, 3 und 4–6 gesunden Lebensstilmerkmalen im Vergleich zu solchen mit einem oder keinem 0,91, 0,80 bzw. 0,63. Bedauerlicherweise wiesen nur 21 % der TRH-Patienten 3 und 13,7 % 4–6 gesunde Lebensstilmerkmale auf. **Konklusion:** Ein gesunder Lebensstil vermag die negativen Auswirkungen einer TRH abzuschwächen.

Die dritte Publikation aus der REGARDS-Population behandelt Merkmale der therapierefraktären Hypertonie im Vergleich zur therapieresistenten Hypertonie [3]. Als refraktär gilt eine Hypertonie, wenn der Blutdruck mit ≥ 5 verschiedenen Klassen von Antihypertensiva nicht kontrolliert ist. Von den 14.809 Personen des REGARDS-Kollektivs unter antihypertensiver Medikation waren entsprechend der Definition 0,5 % bzw. 3,6 % der therapieresistenten Patienten bzw. 41,7 % der Personen, die ≥ 5 Antihypertensiva vorgeschrieben hatten, therapierefraktär. Schwarze Rasse, männliches Geschlecht, Leben im amerikanischen „Schlaganfallgürtel“, höherer BMI, niedrigere Herzfrequenz, Diabetes, reduzierte GFR, Albuminurie und eine Anamnese von Schlaganfall oder KHK waren mit refraktärer Hypertonie assoziiert. Ein springender Punkt dieser Studie ist die Frage der Therapieadhärenz. Diese wurde mithilfe des Morisky-Fragebogens geschätzt. Die Autoren räumen selbst ein, dass die Adhärenz angesichts der zahlreichen Medikamente und rezenten Publikationen zu diesem Thema vermutlich geringer war als die durch den Fragebogen eruierte. Sie verweisen außerdem auf die weit verbreitete, mehrfach dokumentierte insuffiziente Dosierung der verordneten Antihypertensiva. In ihrem Kollektiv hatten überdies nur 18 % der refraktären Patienten entgegen anerkannten Empfehlungen einen Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (Spironolaktone, Eplerenon) verordnet bekommen. Angesichts des höheren Drucks bei Resistenz vs. TRH (154,8/83,4 vs. 141,5/79 mmHg) und den häufigeren Risikofaktoren überrascht das von den Autoren berechnete erheblich erhöhte Framingham-10-Jahres-Risiko von 17,5 % (vs. 11,7 % bei TRH) für KHK und von 20,8 vs. 16,2 % für Schlaganfall nicht. **Konklusion:** Völliges Versagen einer medikamentösen Blutdruckkontrolle ist selten.

Auf den Umstand, dass die Medikamentenadhärenz bei diesen Patienten generell sehr schlecht ist, weisen mindestens 3 Studien hin, die im Harn von Patienten mit TRH mittels flüssigkeitschromatographischer Massenspektrometrie nur einen Teil der vorgeblich eingenommenen Antihypertensiva nachweisen konnten. In der besten und letzten dieser Publikationen fand sich, dass nur knapp mehr als die Hälfte (53 %) der Patienten alle Medikamente tatsächlich eingenommen hatte, 23 % einen Teil und 24 % überhaupt keine [4], während sich in den beiden vorangegangenen Studien sogar bei weniger als der Hälfte alle Medikamente im Harn nachweisen ließen. Damit positioniert sich die Nichtadhärenz der Tabletteneinnahme an die Spitze der Ursachen einer TRH. **Konklusion:** Bezweifle bei Patienten mit anscheinender TRH, dass sie die vorgeschriebenen Medikamente einnehmen.

■ Renale Sympathikusdenervation (RSD)

Die randomisierte, durch Scheinprozedur verblindete Symplicity-HTN-3-Studie [5] bedarf keiner weiteren Besprechung. Sie wurde seit ihrem Erscheinen mehr als ausführlich von Verfechtern und Skeptikern der Methode kritisiert bzw. kommentiert. Nur kurz zur Erinnerung: Der mittlere systolische Druckabfall nach 6 Monaten betrug mit Office-Messung bei den Intervenierten vs. den Scheinbehandelten 14,1 vs. 11,7 mmHg, mit 24-Stunden-ABDM (ambulantes Blutdruckmonitoring) 6,75 vs. 4,79 mmHg. Mit einem systolischen Druckunterschied von 2 mmHg gegenüber der Scheinprozedur erwies sich die RSD als nicht effektiv.

Aus dem Herzzentrum Lübeck kommt eine neue randomisierte, durch eine Scheinintervention verblindete RSD-Studie [6]. Die Autoren schlossen in diese Studie nur Patienten mit milder TRH ein und verzichteten völlig auf Office-Messungen des Blutdrucks. Der mittlere 24-Stunden-Blutdruck war zu Beginn bei den 35 Intervenierten und 36 Scheinbehandelten identisch (140,2/78,2 vs. 140,4/80,6 mmHg). Die nach 6 Monaten durchgeführte Per-Protokoll-Analyse ergab für die Verum-Gruppe eine nicht signifikante systolische Druckreduktion um 6,0 vs. 3,5 mmHg bei den Scheinbehandelten – die Differenz ist vergleichbar mit der Symplicity-HTN-3-Studie. Wurden nur jene Patienten analysiert, deren Medikation unverändert blieb (22 bzw. 29 Patienten), ergab sich durch die RSD eine signifikante systolische Drucksenkung von 8,3 vs. 3,5 mmHg. **Konklusion:** Erfreulicherweise ist es offensichtlich auch in Mitteleuropa möglich, Ethikkommissionen von der Notwendigkeit zu überzeugen, durch Scheininterventionen verblindete Studien zu genehmigen. Wegen der geringen Teilnehmerzahl und der relativ wenig erhöhten Druckwerte war zwar im Gesamtkollektiv keine signifikante Drucksenkung nachweisbar, sehr wohl aber bei jenen denervierten Teilnehmern, bei denen es zu keiner Änderung der Medikation gekommen war (wobei immer noch die Frage nach deren Adhärenz offen bleibt).

Eine prospektive, randomisierte, offene tschechische Multicenter-Studie verglich die renale Sympathikusdenervation mit einer intensivierten medikamentösen Blutdrucksenkung [7]. Eingeschlossen wurden 106 Patienten, die trotz – mittels toxiologischer Untersuchung des Harns erwiesener – Einnahme aller Medikamente therapieresistent waren. Nach 6 Monaten war der durchschnittliche systolische 24-Stunden-Blutdruck in der RSD-Gruppe um 8,6 mmHg und in der Gruppe mit intensivierter Medikation um 8,1 mmHg gefallen – beides statistisch signifikant, aber kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Zahl der Antihypertensiva war bei den denervierten Patienten nach 6 Monaten mit 5,0 fast gleich wie zu Beginn (5,1) und stieg in der nur medikamentös behandelten Gruppe von 5,4 auf 5,6. Der Effekt in der medikamentös behandelten Gruppe war in erster Linie auf die vermehrte Verordnung von Spironolaktone zurückzuführen. 35 % der nur medikamentös behandelten Patienten erhielten auch Amilorid. Die Studie bestätigt im Wesentlichen ältere Observationsstudien, wonach eine Therapieresistenz durch Optimierung der Medikation in den meisten Fällen überwunden werden kann. **Konklusion:** Die RSD ist vermutlich wirksam, aber einer intensivierten Medikation nicht überlegen.

Eine europäische Multicenter-Studie (ENCOREd) versuchte, die Unterschiede von Nicht- und Hyperrespondern nach RSD festzustellen [8]. Bestimmt wurden die Blutdruckwerte der Office-Messung und des 24-Stunden-ABDM vor und 6 Monate nach RSD. Verglichen wurden die Werte des besten und schlechtesten Fünftel des Kollektivs. Hyperresponder waren bei Office-Messungen durch einen ausgeprägten Weißkitteleffekt gekennzeichnet; 6 Monate nach der Prozedur war ihr systolischer Druck um 52 mmHg gefallen, während der mittlere 24-Stunden-Blutdruck nur um 16 mmHg tiefer lag. Im 24-Stunden-Blutdruck zeigte sich bei den Respondern nach 6 Monaten ein systolischer Abfall um 31 mmHg, bei den Nichtrespondern ein mittlerer Anstieg um 14 mmHg. Da nicht anzunehmen ist, dass die RSD bei den Nichtrespondern einen Blutdruckanstieg hervorrief und bekanntermaßen die Reproduzierbarkeit der Messwerte des ABDM unter gleichen Bedingungen ausgezeichnet ist, darf man wohl schließen, dass die Medikamentenadhärenz sowohl bei den Nichtrespondern als auch bei den Superrespondern die erhobenen Druckwerte maßgeblich beeinflusst hat. Extreme Responder (beim 24-Stunden-ABDM) hatten im Vergleich zu Nichtrespondern höhere Ausgangsblutdruckwerte, Herzfrequenz und schlechtere Nierenfunktion. **Konklusion:** Der Effekt einer RSD wird durch Office-Messungen massiv überschätzt. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheinen für eine RSD weniger geeignet.

Eine in mehrfacher Hinsicht interessante Arbeit verwendete ein neues Multielektrodensystem zur Ablation und kontrollierte die Wirkung nicht nur durch Office- und 24-Stunden-ABDM, sondern auch durch Selbstmessung [9]. Die Selbstmessung erfolgte morgens und abends 3× hintereinander jeweils 2 Wochen vor der Intervention und vor den Kontrolluntersuchungen nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Wie aus früheren Studien bekannt, sank der systolische Office-Blutdruck nach der Intervention viel stärker ab (nach einem Monat: –28 mmHg) als der 24-Stunden-Blutdruck (nach 1, 6 und 12 Monaten: –10, –10 und –7 mmHg) und der selbst gemessene Blutdruck (–9, –10 und –11 mmHg). Die Daten entsprechen bezüglich Sicherheit und Effektivität jenen des Symplicity-Ablationssystems. **Konklusion:** ABDM und Selbstmessung sind gut geeignet, Blutdruckänderungen nach einer RSD zu erfassen.

Eine Studie zu neurohumoralen Veränderungen [10] nach RSD ergab keine klaren Ergebnisse, was vermutlich an geringer Effektivität der Ablation, kleiner Fallzahl und unsicherer und wechselnder Medikamenteneinnahme lag. Eine Studie an Patienten mit metabolischem Syndrom (DREAMS) zeigte im Gegensatz zu Daten aus Observationsstudien keine Besserung der Insulinsensitivität und keine Abnahme der sympathischen Aktivität 6 Monate nach RSD; angesichts einer nur geringfügigen Reduktion des Blutdrucks möglicherweise bedingt durch zu wenig effektive Ablation [11]. Der erste Bericht des globalen Symplicity-Registers zeigt mit fast 1000 Patienten, dass sich die Methode der RSD ungebrochener Attraktivität erfreut. Die Ergebnisse bestätigen weitgehend die früheren Daten: weniger als 1 % Komplikationen, Abfall des systolischen 24-Stunden-Blutdrucks bei Patienten mit schwerer Hypertonie (Vorwert: 159,0) um $11,6 \pm 25,3$ mmHg und für das Gesamtkollektiv (Vorwert: 151,5 mmHg) um $6,6 \pm 18,0$ mmHg. Die

enormen Streubereiche der Druckunterschiede weisen einmal mehr auf den großen Einfluss der wechselnden bzw. der unsicheren Medikamentenadhärenz der Patienten hin.

■ Zusammenfassung

Die zitierten Arbeiten legen nahe, dass echte Therapieresistenz seltener ist als gemeinhin publiziert und nicht zuletzt ein Phänomen der schlechten Adhärenz darstellt. Keine der zitierten Studien erwähnt die Anwendung von fixen Arzneimittelkombinationen, die zu besserer Therapieadhärenz führen. Die Prognose der TRH ist anscheinend durch geeignete Lebensstilmaßnahmen zu bessern. Ob sie auch durch bessere Blutdruckkontrolle positiv zu beeinflussen ist, bleibt ohne entsprechende Untersuchungen weiterhin unklar. Keine der Studien zur RSD kann bislang deren Effekt auf den Blutdruck definitiv klären. Da inzwischen gesichert ist, dass allfällige Effekte schon nach einem Monat voll nachweisbar sind, könnte eine Kurzzeitstudie mit 1-monatigem Follow-up und rigoroser Kontrolle bezüglich Blutdruck (ABPM!), Effektivität der Radiofrequenzabgabe und gleichbleibender Medikation mit toxikologischen Harnanalysen oder Tabletteneinnahme unter visueller Aufsicht am Tag der ABDM (vor und nach einem Monat) am ehesten zielführend sein. Für den Zeitraum von einem Monat sollte die Einhaltung einer konstanten Medikation kein Problem sein. Die Zukunft bleibt spannend.

Literatur:

1. Shimbo D, Levitan EB, Booth JN 3rd, et al. The contributions of unhealthy lifestyle factors to apparent resistant hypertension: findings from the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Hypertens* 2013; 31: 370–6.
2. Diaz KM, Booth JN 3rd, Calhoun DA, et al. Healthy lifestyle factors and risk of cardiovascular events and mortality in treatment of resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 465–71.
3. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension. Determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014; 63: 451–8.
4. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 766–74.
5. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–1401.
6. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015 [Epub ahead of print].
7. Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015; 65: 407–13.
8. Persu A, Azizi M, Jin Y, et al. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *J Hypertens* 2014; 32: 2422–7.
9. Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension. 12-month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multi-electrode ablation system. *Hypertension* 2014; 64: 565–72.
10. Ezzahiti M, Moelker A, Friesema EC, et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 135–41.
11. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS-study. *Hypertension* 2015; 65: 751–7.

Korrespondenzadresse:

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

Hypertension News-Screen

P. Grüner

■ Effects of Blood Pressure Reduction in Mild Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis

Sundström J, et al. *Ann Intern Med* 2015; 162: 184–91.

Abstract

Background: Effects of blood pressure reduction in persons with grade 1 hypertension are unclear.

Purpose: To investigate whether pharmacologic blood pressure reduction prevents cardiovascular events and deaths in persons with grade 1 hypertension.

Data Sources: Trials included in the BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) and trials identified from a previous review and electronic database searches.

Study Selection: Patients without cardiovascular disease with blood pressures in the grade 1 hypertension range (140–159/90–99 mmHg) who were randomly assigned to an active (antihypertensive drug or more intensive regimen) or control (placebo or less intensive regimen) blood-pressure-lowering regimen.

Data Extraction: Individual-patient data from BPLTTC trials and aggregate data from other trials were extracted. Risk of bias was assessed for all trials.

Data Synthesis: Individual-patient data involved 10 comparisons from trials where most patients had diabetes and aggregate data involved 3 comparisons from trials of patients without diabetes. The average blood pressure reduction was about 3.6/2.4 mmHg. Over 5 years, odds ratios were 0.86 (95%-CI, 0.74–1.01) for total cardiovascular events, 0.72 (95%-CI, 0.55–0.94) for strokes, 0.91 (95%-CI, 0.74–1.12) for coronary events, 0.80 (95%-CI, 0.57–1.12) for heart failure, 0.75 (95%-CI, 0.57–0.98) for cardiovascular deaths, and 0.78 (95%-CI, 0.67–0.92) for total deaths. Results were similar in secondary analyses. Withdrawal from treatment due to adverse effects was more common in the active groups.

Limitation: Blood pressure reductions and numbers of events were small.

Conclusion: Blood-pressure-lowering therapy is likely to prevent stroke and death in patients with uncomplicated grade 1 hypertension.

Primary Funding Source: Swedish Heart-Lung Foundation, Swedish Research Council, Australian Research Council, and National Health and Medical Research Council of Australia.

Steht Blutdruckreduktion von leichter Hypertonie dafür?

Der Charme dieser Metaanalyse liegt sicher im Umstand, dass sie auf beeinflussbare Endpunkte der weniger spektakulären Hypertonie Grad 1 anstatt auf Hochrisikopopulationen fokussiert ist. Damit wird dem an vorderster Front tätigen Arzt eine wesentliche Argumentation zur Seite gestellt, Patienten mit einem geringen Leidensdruck, aber bemerkenswerten inneren Barrieren vor einer indizierten Therapie korrekt zu informieren. Die Mitarbeit der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration stellt dies auch unter einen hellen Stern – möge man über Metaanalysen denken, wie man will.

Wichtige Indikatoren für ein Alltagssetting sind erfüllt: Ein Patientenalter von durchschnittlich 63 Jahren mit einer typischen Verteilung zusätzlicher Risikomerkmale wie Rauchen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Übergewicht und vorherige antihypertensive Behandlung.

Die Kernaussage jeglicher antihypertensiver Behandlung konnte auch hier wiederum bekräftigt werden: Auch bei einem nur geringgradig ausgeprägten Bluthochdruck führt eine Behandlung zu einer Reduktion von Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und Tod aus anderen Ursachen. Wie schon in anderen Studien gezeigt, muss auch hier festgehalten werden, dass ein Patient mit milder Hypertonie bei genauerer Betrachtung mehr Risikofaktoren in sich trägt, als bei der Erstbegutachtung (= Blutdruckmessung) vermutet wurde.

Als wesentlicher Schwachpunkt zeigt sich, dass in keiner Art und Weise festgehalten wurde, ob das Therapieziel durch Lebensstilmodifikation in Kombination mit Medikamenten erreicht wurde oder diese allein zur Anwendung kamen. Dass die geringe Zahl an Ereignisreduktion bemängelt wird, ist schwer verständlich – wie oben angeführt ist das ja der interessante Punkt am Design.

Korrespondenzadresse:

Dr. Peter Grüner

Leitender Arzt des ärztlichen Dienstes der Salzburger Gebietskrankenkasse

A-5020 Salzburg, Engelbert-Weiß-Weg 10

E-Mail: aerztlicher-dienst@sgkk.at

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

■ Jahrestagung ÖGH & ÖGN 2015

Die gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaften für Hypertensiologie und Nephrologie findet vom 01.–03.10.2015 im Congress Centrum Alpbach statt. Es erwarten Sie aktuelle und klinisch relevante Themen aus Hypertensiologie und Nephrologie, spannende Vorträge von jungen und erfahrenen Referenten sowie eine moderne Location in einer attraktiven und familienfreundlichen Bergregion.

Die ÖGH verleiht **3 Abstractpreise zu je € 500,-** für die besten hypertensiologischen Abstracts. Die Einreichung von Abstracts ist bis zum 10.07.2015 an sekretariat@oeghn-2015.at möglich.

Für die Veranstaltung wurden 17 DFP-Punkte beantragt. Die Tagungsgebühr für ÖGH-Mitglieder beträgt nur € 50,-. Alle Informationen zur Veranstaltung mit Programm und Anmeldung finden Sie unter www.oeghn-2015.at.



■ Werner-Klein-Forschungsstipendium

Die ÖGH vergibt auch 2015 im ehrenden Andenken an Herrn Prof. Dr. Werner Klein, Gründungs- und langjähriges Vorstandsmitglied, ein Forschungsförderungsstipendium in Höhe von € 10.000,-.

Die Ausschreibung erfolgt auf Beschluss des Vorstandes.

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

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

Der Antrag ist formlos zu stellen und per E-Mail oder elektronischem Speichermedium an **Herrn Doz. Dr. Thomas Weber** (thomas.weber3@liwest.at), Präsident der ÖGH, zu richten. Begleitende Publikationen sind bevorzugt als PDF- oder Word-Datei zu schicken. Ein Curriculum vitae und eine Publikationsliste sind dem Antrag beizufügen. Ebenso ist eine Erklärung anzufügen, ob für das Projekt um weitere Förderungen angesucht wurde. **Einsendeschluss ist der 30. Juni 2015.**

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

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

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



■ Zwischenbericht des Präventionsprojektes „schau auf di!“ – Gesundheit in Bildern

Im *Journal für Hypertonie* haben wir über ein von der ÖGH gefördertes Projekt berichtet, das wichtige Präventionsthemen in Form von emotionalisierenden Bildern umsetzen soll. Zielgruppe sind junge Menschen. Mit dieser zwischenzeitlich auch vom Land Salzburg, der GKK, der BVA, dem AVOS und zahlreichen anderen Sponsoren unterstützten Projekt soll die Eigenverantwortung für die Gesundheit gefördert werden.

Im Vordergrund stehen insbesondere Maßnahmen der kardiovaskulären Prävention, deren positiver Einfluss auf die arterielle Hypertonie und atherosklerotische Folgeerkrankungen belegt ist: Bewegung, gesundes Gewicht, gesunde Ernährung. Weitere Schwerpunkte sind jedoch auch psychische Gesundheit, Alkohol/Drogen, Rauchen sowie gesunder Arbeitsplatz.

In der Zwischenzeit wurden zahlreiche Basismaßnahmen umgesetzt, um das Projekt flächendeckend an eine möglichst breite Öffentlichkeit zu bringen. Hier ein kurzes Update, was bisher im Rahmen des Projektes „schau auf di! – Gesundheit in Bildern“ passiert ist:

- Entwicklung eines Konzeptes inkl. Zielgruppen und möglichen Aktivitäten zur Förderung der Eigenverantwortung für die Gesundheit junger Menschen
- Erarbeitung eines Zielgruppen-orientierten Logos und werbewirksamen Layouts
- Erstellung des Webauftrittes: Homepage, Facebook-Präsenz
- Schaffung eines Budgets zur Finanzierung der diversen Kosten an Dritte (Druck, IT-Aufgaben usw.)
- Aufbau eines medizinischen Teams von Experten aus Österreich und Deutschland (Consulting)

Ein erstes Projekt wurde im gesamten Land Salzburg in Form eines Fotowettbewerbs für Schüler an > 200 Salzburger Schulen umgesetzt. Bei dem laufenden Fotowettbewerb sind die Schüler eingeladen, sich mit dem Thema „Eigenverantwortung für die Gesundheit“ zu beschäftigen. Die Themenschwerpunkte sind: Rauchen, Alkohol/Drogen, gesundes Gewicht, gesunde Ernährung, psychische Gesundheit, mehr Bewegung, gesunder Arbeitsplatz.

Die Preisverleihung wird im Juni in Salzburg stattfinden und medial möglichst intensiv beworben, um über die Medien das Bewusstsein in der Bevölkerung für dieses wichtige Thema zu verbreiten.

Projektleitung: Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel. Für die Projektgruppe „schau auf di! – Gesundheit in Bildern“: Reinhard Fasching, Joachim Bergauer, Markus Aichhorn, Sabine Ellinger, Paul Feuersänger, Ferdinand Gschwandner, Daniela Haslinger, Sabrina Jäger, Sabine Kendlbacher, Dr. Dieter Lampl, Jörgis Maislinger, Martina Nocker, Andreas Schaad, Andreas Voglstätter, Dr. Christian Weingärtner, Stefan Zauner. Unsere medizinischen Experten: Prof. Dr. Marcus Saemann, Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Prof. Dr. Thoma Philipp.

Das Projekt wird von folgenden Institutionen sowie Firmen unterstützt: Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie (Präsident Doz. Dr. T. Weber), Land Salzburg (LH-Stv. Dr. C. Stöckl), Landesschulrat Salzburg (Prof. J. Plötzeneder), SGKK (Dr. Seiss, Dr. Peter Grüner), AVOS (Mag. Angelika Kastner-Bukowski), SVA (Dir. Dr. Ransmeyer), Ärztekammer Salzburg (Hr. Mag. Papai), Menarini, Takeda, Fresenius, Hervis Sports, Foto Kücher, MBE Mail Boxes.

Weitere Informationen: www.schauaufdi.com, www.facebook.com/schauaufdi, <http://www.gesundheitsalzburg.at/inhalt/gesunder-fotowettbewerb-salzburger-schulen>



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

Aktuelles: Aktuelle Positionierung der Betablocker bei kardiovaskulären Erkrankungen*

Bereits seit Jahrzehnten etabliert sind die Betablocker, die trotz einiger Lücken in der Datenlage nach wie vor einen unverzichtbaren Teil der internistischen Basistherapie darstellen. Im Rahmen eines Experten-Meetings, das am 15. Dezember 2014 in Wien stattfand, wurde die aktuelle Bedeutung der Substanzen in den zugelassenen Indikationen diskutiert.

Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, Klinikum Wels-Grieskirchen

Teilnehmer: Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf M. Berger, KH der Barmherzigen Brüder Eisenstadt; Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Hoppichler, KH der Barmherzigen Brüder Salzburg; Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Medizinische Universität Wien; Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl, Universitätsklinikum St. Pölten; Univ.-Prof. Dr. Christoph Säly, LKH Feldkirch; Univ.-Doz. Dr. Kurt Stoschitzky, Medizinische Universität Graz; Priv.-Doz. Dr. Bernhard Strohmayer, LKH Salzburg; Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher, Hanusch-Krankenhaus, Wien; Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Medizinische Universität Graz

■ Einleitung

Medizinhistorisch blickt die Betablocker-Therapie bereits auf eine lange Geschichte zurück, die mit der Beschreibung der unterschiedlichen adrenergen Rezeptoren im Jahr 1905 ihren Ausgang nahm. Ein entscheidender Wendepunkt wurde 1962 mit der Entdeckung der Blockade der Betarezeptoren erreicht, Testungen am Menschen begannen 1964 mit Propranolol. Als Sekundärprävention nach Myokardinfarkt etablierte sich die Therapie 1981, die Basis für die Indikationsstellung bei Herzinsuffizienz wurde 1985 gelegt. Pavasini et al. beschrieben 2014 das Konzept des kardiovaskulären Kontinuums: Im ungünstigsten Fall durchläuft der einzelne Patient eine Kaskade, die ihn vom Risikofaktor über die Atherosklerose bis hin zu Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und terminaler Herzerkrankung führt [1]. Betablocker können an allen Stellen dieses Kontinuums ansetzen und zu einer Verbesserung der Situation beitragen.

Auch im 21. Jahrhundert stellt die Betablocker-Therapie einen unverzichtbaren Teil des medikamentösen Armamentariums dar. Als Standardoptionen gelten die Substanzen bei arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und tachykarden Arrhythmien. Dabei finden sich relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen, sodass in engerem Sinne nicht von Klasseneffekten gesprochen werden kann. Vor allem fällt die Beta-1-Selektivität (Kardioselektivität) klinisch ins Gewicht, während sich eine anfänglich vermutete lokalanästhetische Wirkung und das Ausmaß der Lipophilie als irrelevant erwiesen haben. Unterschiede bestehen weiters hinsichtlich der sympathikomimetischen Aktivität und der Isomerie. Sotalol ist ein Klasse-III-Antiarrhythmikum. Labetalol, Carvedilol, Celiprolol und Nebivolol weisen vasodilatatorische Effekte auf. Ultrakurze Wirkung entfaltet parenteral appliziertes Esmolol, das jedoch mittlerweile an Bedeutung verloren hat.

Die Liste der möglichen Indikationen ist sehr lang und umfasst neben den kardiologischen Anwendungsbereichen auch Migräne, Leberzirrhose, Hyperthyreose und Glaukom. Betablocker wurden in einer großen Zahl an Studien evaluiert, die allerdings nicht immer strikten methodischen Kriterien gerecht werden.

*Nachdruck aus dem Positionspapier „Aktuelle Positionierung der Betablocker bei kardiovaskulären Erkrankungen“, März 2015, mit freundlicher Genehmigung von MEDahead, Wien

Auch erfolgten die Untersuchungen zum Großteil naturgemäß in der Ära vor der Etablierung der modernen kardiologischen Therapien. Vergleiche der Outcomes unter Betablockergabe mit den Therapieergebnissen, die sich durch aktuelle Standards erreichen lassen, sind dadurch nur sehr eingeschränkt möglich.

■ Arterielle Hypertonie

Durch die Anwendung einer Betablocker-Therapie resultieren Reduktionen des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie des kardialen Sauerstoffverbrauchs. Die Ventrikelkontraktilität nimmt anfänglich ab, steigt unter einer Dauertherapie jedoch an. Das Risiko für tachykarde Arrhythmien sinkt. Von Bedeutung für die Akuttherapie ist die Upregulation von Betarezeptoren; eine kardiale Stimulation durch ein Sympathomimetikum wird dadurch im Bedarfsfall erleichtert.

Die von Francis et al. nachgewiesene direkte Korrelation zwischen den Plasma-Noradrenalinspiegeln und der Mortalität verdeutlicht den Stellenwert der Hemmung der Sympathikusaktivität durch Betablocker [2]. Andererseits hat die Therapie bekanntermaßen eine Antagonisierung der via Beta-2-Rezeptoren mediierten Vasodilatation und Bronchodilatation zur Folge. Diese Nebenwirkungen treten jedoch bei Beta-1-Selektivität deutlich abgeschwächt in Erscheinung.

Betablocker zeigten im Vergleich zu anderen Antihypertensiva-Klassen in einer Metaanalyse ebenbürtige Wirksamkeit, wenn Atenolol-Studien ausgeschlossen wurden [3]. Atenolol war lange Zeit weltweit in großem Umfang als Standard im Einsatz, Anfang der 2000er-Jahre kamen jedoch Zweifel an der Effektivität dieses Wirkstoffs auf [4]. Da ein Mangel an rezenten Daten zur Betablocker-Therapie herrscht, lässt sich die Sachlage derzeit nicht eindeutig klären.

Bedeutung der Herzfrequenzkontrolle

Zunehmende Bedeutung kommt im Kontext der Prävention kardiovaskulärer Komplikationen dem Effekt der Betablockade auf die Herzfrequenz zu. Wie große Untersuchungen unzweifelhaft belegen, steigt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und (kardiovaskulären) Tod parallel zur Herzfrequenz an. An fast 10.000 Hypertonikern gewonnene Daten zeigten beispielsweise, dass die Ereignisrate bei ≥ 84 Schlägen/Minute signifikant höher ist als bei niedrigeren Werten ($p < 0,001$)

[5]. Die Herzfrequenz korreliert eng mit dem Blutdruck und spielt eine prädiktive Rolle in der Prävention der Hypertonie, überdies handelt es sich um einen starken Prädiktor für die Gesamtprognose des Patienten [6].

Einer Untersuchung zufolge sinkt die Herzfrequenz bei steigenden Einzeldosen von Bisoprolol ab, während bei Carvedilol infolge gleichzeitiger Alphablockade in Ruhe sogar ein leichter Anstieg möglich ist [7]. Ein potenziell sehr aussagekräftiger Parameter in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität ist das „rate pressure product“ (RPP), das Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck. Bisoprolol führt zum Absinken des RPP, da die Substanz eine Reduktion beider Komponenten zur Folge hat, und auch Carvedilol bewirkt eine Abnahme (Abb. 1). Mit dem Alphablocker Doxazosin steigt die Herzfrequenz hingegen deutlich an, womit der blutdrucksenkende Effekt mehr als wettgemacht wird; gegenüber dem Ausgangswert nimmt das RPP somit sogar zu.

Fact-Box Hypertonie:

Betablocker wirken über Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung günstig auf die kardiovaskuläre Risikosituation. Im Hinblick auf die kardiale Morbidität und Mortalität nimmt die Herzfrequenzkontrolle einen wichtigen Stellenwert ein. Eine besonders sinnvolle Option stellen Betablocker in der antihypertensiven Therapie dar bei gleichzeitigem Vorliegen von koronarer Herzkrankheit, (Status post) Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, (Tachy-) Arrhythmien, (tachykardem) Vorhofflimmern, Migräne, Leberzirrhose, Hyperthyreose und Glaukom.

■ Koronare Herzerkrankung (KHK)

ST-Hebungsinfarkt (STEMI)

Der erste große Meilenstein in Bezug auf die Betablocker-Therapie bei STEMI war die ISIS-1-Studie, in der Atenolol verglichen mit Placebo bei 16.000 Infarktpatienten in der akuten Phase eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bedingte [8]. Einschränkend muss festgehalten werden, dass die Untersuchung in den 1980er-Jahren erfolgte, in denen weder Thrombolyse noch perkutane koronare Intervention (PCI) zur Verfügung standen.

Keinen Unterschied in der Mortalität erbrachte die 1991 publizierte TIMI-II-B-Studie, in welcher nach Thrombolyse die sofortige Betablockade mit Metoprolol (i.v. < 2 Stunden gefolgt von oraler Applikation) der verzögerten Therapie (oral am Tag 6) gegenübergestellt wurde [9]. Allerdings demonstrierte eine Subanalyse einen signifikanten Benefit der Niedrigrisikopatienten durch die sofortige Therapie. Als bisher letzte große Studie wurde COMMIT im Jahr 2005 präsentiert [10]. Bei 45.800 Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt verglich sie Metoprolol (i.v. gefolgt von der oralen Formulierung) mit Placebo. Der Großteil der Patienten erhielt eine Thrombolyse, ein geringerer Prozentsatz blieb unbehandelt. Durch die Betablocker-Therapie konnte das Risiko für Reinfarkt und Kammerflimmern reduziert werden, jenes für den kardiogenen Schock stieg allerdings an. Niedrigrisikopatienten profitieren eindeutig von der Behandlung, wie eine Metaanalyse zeigt. Je früher die Therapie in diesem Kollektiv

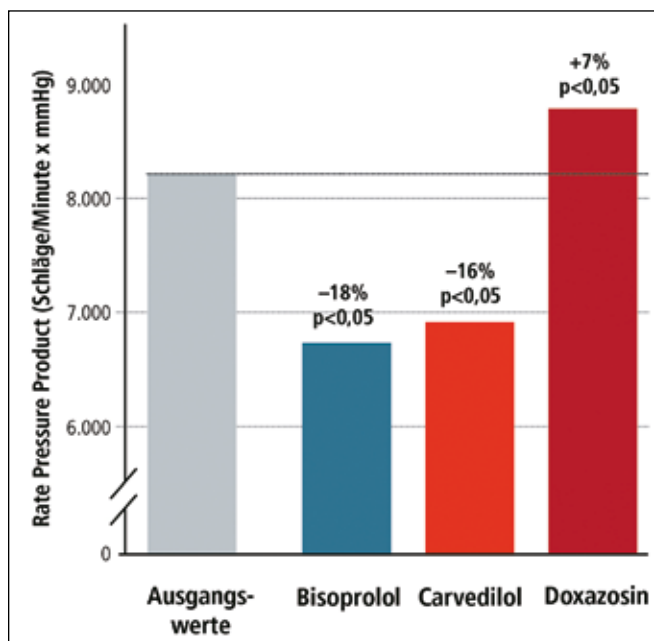


Abbildung 1: Effekte oraler Einzeldosen von Bisoprolol, Carvedilol und Doxazosin auf das „rate pressure product“ (RPP). Mod. durch MEDahead nach [7], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

zur Anwendung kommt, umso bessere Ergebnisse können generiert werden.

Zahlreiche Langzeitstudien prüften die Gabe von Betablockern nach Myokardinfarkt. Zwar handelt es sich durchwegs um kleine Untersuchungen, eine Metaanalyse belegt jedoch den positiven Einfluss der Therapie auf das Überleben [11]. Registerdaten bei Patienten nach erfolgreicher primärer Angioplastie illustrieren einen eindeutigen Benefit im Hinblick auf Tod und schwere kardiale Ereignisse bei einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) < 50 %, wogegen Patienten mit normaler EF kaum profitierten [12]. Auch bestand bei Mehrgefäßerkrankung ein eindeutiger Vorteil gegenüber der Gruppe mit Eingefäßerkrankung.

Die ESC-Guidelines empfehlen die orale Anwendung von Betablockern bei allen STEMI-Patienten während des Spitalsaufenthalts sowie nach der Entlassung (IIa-Empfehlung) [13]. Eine Klasse-I-Empfehlung wird für die orale Therapie bei Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion ausgesprochen. Intravenös kann bei hohem Blutdruck, Tachykardie und fehlenden Zeichen einer Herzinsuffizienz behandelt werden (Klasse IIa).

In der Praxis stellen Betablocker in der Postinfarktphase einen Behandlungsstandard dar, auf den kaum verzichtet werden kann. Aufgrund dessen, dass die Studien großteils aus der Ära vor der Thrombolyse stammen, kann man allerdings davon ausgehen, dass für die Betablocker-Therapie im Vergleich zu den Kontrollarmen günstigere Ergebnisse generiert wurden, als dies heute der Fall wäre. So fehlen etwa Daten für die Indikation nach PCI unter einer Therapie mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Stabile KHK

Für die Anwendung von Betablockern bei stabiler KHK ohne Symptome sowie bei Vorliegen von KHK-Risikofaktoren



Abbildung 2: Herzfrequenzkontrolle bei Vorhofflimmern: Therapiewahl. Mod. durch MEDahead nach [16], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

existiert lediglich eine schwache Datenlage. Prinzipiell zeigen diese Patienten ein niedriges immanentes Risiko, weshalb ein Benefit nur schwer nachzuweisen ist. Eine unbestrittene Indikation besteht hingegen bei symptomatischer KHK. In diesem Setting empfehlen die ESC-Richtlinien Betablocker als Erstlinientherapie [14]. Die amerikanischen Guidelines legen die Therapie bei Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$ bei Herzinsuffizienz oder nach einem Myokardinfarkt nahe [15].

Fact-Box KHK:

Nach ST-Streckenhebungsinfarkt wird der Einsatz von Betablockern in der Akutphase sowie nach der Spitalsentlassung empfohlen. Daten weisen darauf hin, dass besonders Patienten mit herabgesetzter linksventrikulärer Auswurf-fraktion von der Therapie profitieren. Eine klare Indikation zur Betablockade besteht bei symptomatischer Angina pectoris.

Vorhofflimmern

In der Rhythmologie kommen aktuell hauptsächlich Beta-1-selektive Substanzen zum Einsatz. Nichtselektive Betablocker werden eher für Spezialindikationen wie das Long-QT-Syndrom und die Prävention des plötzlichen Herztodes angewendet. Die elektrophysiologischen Effekte umfassen Hemmung der Schrittmacherzellen, Verlangsamung der Phase-4-Depolarisation und Anhebung der Schwelle für die Aktivierung von Sinus- und AV-Knoten-Zellen. Frequenzsenkung, Verlangsamung der AV-nodalen Überleitung und Herabsetzung der Dauer des Aktionspotenzials (und damit des QTc-Intervalls) sind die Folge. Die ESC-Guidelines zum Management des Vorhofflimmerns (VHF) betonen die Frequenzkontrolle als wichtig-

te in diesem Kontext relevante Eigenschaft der Betablocker. Bei verschiedenen Grunderkrankungen (Hypertonie, Herzinsuffizienz) gelten sie als Medikamente der ersten Wahl [16] (Abb. 2). Patienten mit COPD sollen bevorzugt Beta-1-selektive Präparate erhalten. Wenn eine Frequenzbremsung mit Digitalispräparaten vorgenommen wird, sollen Betablocker zeitgleich zum Einsatz kommen, um die nachteiligen Effekte der kardialen Glykoside auszugleichen [17]. In der akuten Frequenzkontrolle bewähren sich die Substanzen in Abwesenheit eines Präexzitationssyndroms. Das WPW-Syndrom stellt eine Kontraindikation dar. Eine weitere Domäne ist die Langzeit-Frequenzkontrolle bei allen VHF-Formen. Betablocker entfalten vor allem beim adrenerg getriggerten VHF (stressbedingt, Auftreten tagsüber) ihre Wirkung, weniger hingegen bei der vagal induzierten nächtlichen Symptomatik.

In den Guidelines wird darauf hingewiesen, dass Betablocker beim neu diagnostizierten VHF aufgrund ihrer hohen Sicherheit als Erstlinienstrategie Anwendung finden sollen (IIa). Die Substanzen empfehlen sich bei konkomitanten Herz-erkrankungen wie Hypertonie, KHK, systolischer Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt, bevor ein Switch zu den wesentlich arrhythmogeneren Antiarrhythmika vorgenommen wird. Dies gründet auf der Beobachtung, dass die Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle vor allem bei Vorliegen von Komorbiditäten keinen Überlebensvorteil mit sich bringt [18].

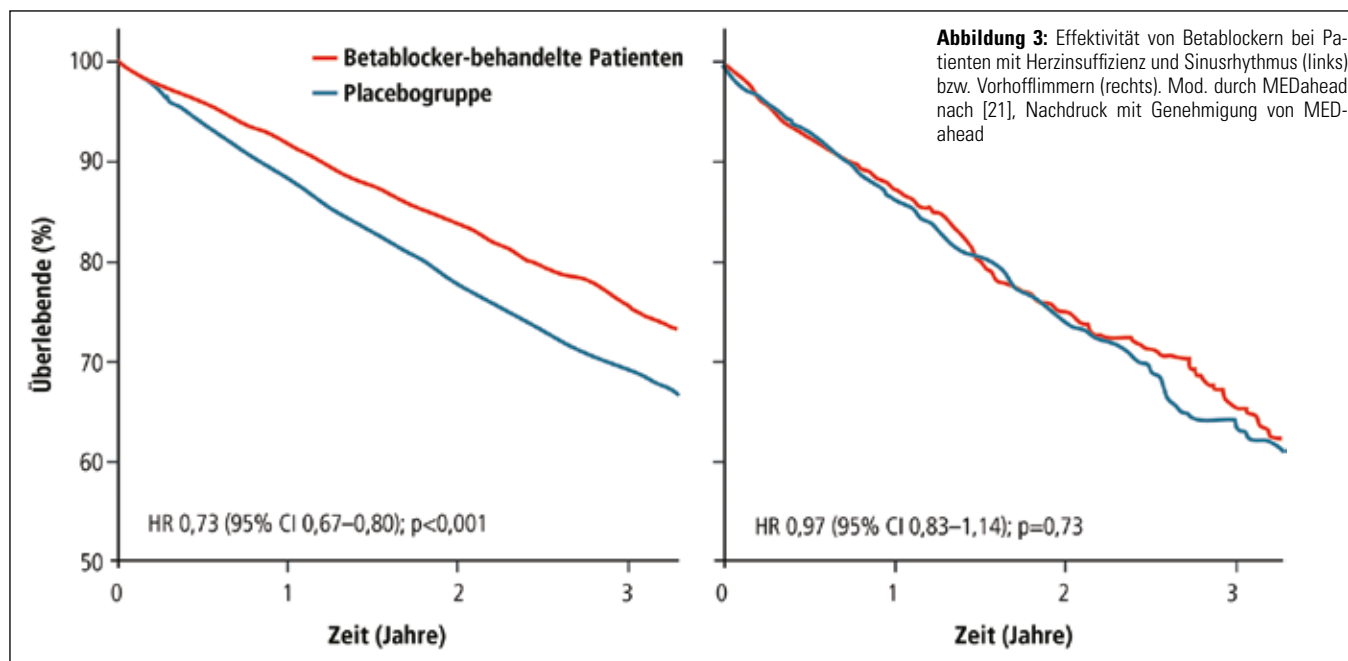
Beim akuten Koronarsyndrom stellt die intravenöse Betablockergabe zur Verlangsamung des tachykarden VHF eine Klasse-I-Indikation dar, ebenso bei VHF im Rahmen einer Hyperthyreose [16]. Auch postoperatives VHF kann durch die Therapie sehr effektiv kontrolliert werden. Eine IIa-Indikation besteht bei schwangeren Frauen insbesondere nach dem ersten Trimester. Bei hypertropher Kardiomyopathie und VHF werden Betablocker neben Verapamil und Diltiazem empfohlen [19].

Fact-Box Vorhofflimmern:

Die geringe Arrhythmogenität der Betablocker prädisponiert die Substanzen für die akute und langfristige Kontrolle der Herzfrequenz bei adrenergem VHF sowie nach Erst-diagnose eines VHF, speziell bei bestimmten Grunderkrankungen (Hypertonie, Herzinsuffizienz). Weitere Indikationen stellen tachykardes VHF bei akutem Koronarsyndrom, VHF bei Hyperthyreose und postoperatives VHF dar.

Herzinsuffizienz

Die beste Datenlage zur Betablocker-Therapie findet sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Nachdem diese Diagnose primär lange Zeit als Kontraindikation gehandelt wurde, zählen Betablocker heute neben ACE-Hemmern zur fix etablierten Standardtherapie. Bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurf-fraktion können verschiedene Endpunkte (Gesamtmortalität, plötzlicher Herztod, Tod aufgrund von kardialen Versagen, Dekompensation, herzinsuffizienzassoziierte Hospitalisierung) günstig beeinflusst werden, die linksventrikuläre Auswurf-fraktion steigt an. Mittlerweile ist die Herzfrequenzmodulation auch in diesem Kontext in den Vordergrund ge-



treten. Speziell bei herzinsuffizienten Patienten fällt eine lineare Assoziation der Herzfrequenzsenkung mit der Risikoreduktion auf, wie etwa in der SHIFT-Studie gezeigt wurde [20]. Offensichtlich handelt es sich bei der Herzfrequenz um einen unabhängigen Faktor und nicht etwa um einen Surrogatmarker für die Wirksamkeit der Therapie, der den sympathikoadrenergen Drive abbildet. Die einzelnen Aspekte dürften in den verschiedenen Krankheitsstadien unterschiedlich relevant sein; während anfangs der sympathikoadrenerge Drive zu überwiegen scheint, könnte die Herzfrequenz im späteren Verlauf an Bedeutung gewinnen. Dementsprechend wären Therapieanpassungen möglich. Zu diesen Annahmen liegen jedoch keine Daten vor.

Da sich die in den Studien erzielten absoluten Risikoreduktionen lediglich im Umfang von 5–10 % bewegen, macht die Identifikation von Subgruppen Sinn, bei denen Benefits zu erwarten sind. Ein Beispiel dafür ist der Umstand, dass Herzinsuffizienz-Patienten mit Sinusrhythmus von der Therapie profitieren, jene mit VHF jedoch nicht (Abb. 3) [21]. Allerdings scheint in der Gruppe mit VHF die Dosierung eine vergleichsweise größere Rolle zu spielen, insofern ist hier wiederum eine genaue Stratifizierung der Patientenpopulation zielführend [22]. Auch Geschlecht und Alter dürften von Bedeutung sein. Dabei sollten die Variablen jedoch nicht isoliert betrachtet werden, da dies keine realistischen Populationen widerspiegelt. Prospektive Testungen wären erstrebenswert. Warum bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und permanentem Vorhofflimmern kein Benefit bezüglich Überleben gezeigt werden konnte, bleibt spekulativ und benötigt weitere Analysen bzw. Studien.

Viel (ungenutztes) Potenzial liegt auch in der Austitration, da Patienten häufig unterdosiert behandelt werden. Ein europaweites Herzinsuffizienz-Register erbrachte eine adäquate Dosierung lediglich in 17,5 % [23], doch sogar unter Studienbedingungen erreichen hohe Prozentsätze der Teilnehmer die Maximaldosen nicht.

Fact-Box Herzinsuffizienz:

Bei Herzinsuffizienz zählen Betablocker neben den ACE-Hemmern zur Standardtherapie.

■ Indikation und Vorbehalte bei Komorbiditäten

Traditionell bestehen bei Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen wie Diabetes, Asthma, COPD und peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) Bedenken im Zusammenhang mit der Betablocker-Therapie. Den aktuellen Erkenntnissen zufolge kann man bei gegebener Indikation aber davon ausgehen, dass der Patient von der Behandlung profitieren und aufgrund der Komorbiditäten keine relevanten Probleme erfahren wird.

Diabetes mellitus/Insulinresistenz

Im Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus wurden 2 große Fragestellungen aufgeworfen:

- Verschlechtern Betablocker die Insulinsensitivität? (Entwicklung eines manifesten Diabetes)
- Stellen Betablocker einen Risikofaktor für Hypoglykämien beim manifesten Diabetes (bzw. für die Reduktion der Hypoglykämie-Wahrnehmung) dar?

Hinsichtlich des Diabetesrisikos unter Betablocker-Therapie erbrachte eine Metaanalyse von Hypertoniestudien, welche die Effekte verschiedener Antihypertensiva auf die Diabeteswahrscheinlichkeit untersuchte, keinen Unterschied zwischen der Gabe von Betablockern und Placebo [24]. Weder Bisoprolol noch ein ACE-Inhibitor beeinflussten in einer anderen, methodisch hochwertigen Untersuchung die Insulinsensitivität [25]. Eine Reihe von Studien legt einen Zusammenhang zwischen Betaselektivität und Insulinsensitivität nahe. Während Nebivolol und Bisoprolol keine Effekte auf die Insulinsensitivität zeigen, existieren für Metoprolol in höheren Dosen Hinweise auf eine Verringerung. Atenolol bewirkt eine

Reduktion, Carvedilol verhält sich neutral bzw. bedingt eine Verbesserung.

Zum Thema der Hypoglykämieeignung kann festgehalten werden, dass eine Betablocker-Therapie in der Fremantle Diabetes Study nicht als Determinante für das Auftreten schwerer Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern identifiziert wurde [26]. Betablocker verhindern die Hypoglykämie-induzierte QTc-Verlängerung und die adrenerge Tachyphylaxie nach einem Hypoglykämie-Ereignis (Reduktion der adrenergen Kontraregulation), was sich potenziell positiv auswirken kann.

Grundsätzlich soll Diabetikern bei gegebener Indikation die Betablocker-Therapie nicht vorenthalten werden. Speziell Patienten mit autonomer kardialer Neuropathie und Ruhetachykardie könnten nicht nur symptomatisch, sondern auch im Hinblick auf harte Endpunkte profitieren. Klinisch lässt sich ein dramatischer Benefit durch die Frequenzreduktion beobachten, allerdings liegen für diese Population keine Studien vor.

Asthma/COPD

Bereits 2002 hielt ein Cochrane Review fest, dass von kardioselektiven Betablockern keine negativen respiratorischen Effekte ausgehen [27]. Eine Studie an Patienten mit stabilem chronischem Asthma erbrachte im Hinblick auf die FEV1 keine Unterschiede in Abhängigkeit davon, ob die Patienten Propranolol oder Placebo erhielten [28]. Bei COPD wurden bisher keine randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt. Im Rahmen einer Metaanalyse prospektiver Beobachtungsstudien fand sich keine Erhöhung der Exazerbationsrate unter Betablocker-Therapie; die Rate fiel eher niedriger aus [29].

pAVK

Wie ein Review aus 2013 festhält, spricht derzeit keine Evidenz für einen negativen Einfluss der Betablocker-Therapie bei intermittierender Claudicatio auf Gehstrecke, Durchblutung und Gefäßwiderstand im Unterschenkel sowie Hauttemperatur [30].

Fact-Box Begleiterkrankungen:

Auch bei Vorliegen von Begleiterkrankungen wie Diabetes, Asthma, COPD und pAVK wird die Betablocker-Therapie bei gegebener Indikation empfohlen, da in der Regel keine negativen Auswirkungen zu erwarten sind oder der Nutzen der Betablocker-Therapie überwiegt. Umgekehrt sollen die Benefits der Betablockade gerade komorbiden Patienten mit eingeschränkter Prognose nicht vorenthalten werden.

Literatur:

1. Pavasini R, Spitalieri G, Marcantoni L, et al. β -blockers across the cardiovascular continuum: cardioprotection and cardioselectivity. *Hot Topics in Cardiology* 2014; 36: 7.
2. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, et al. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993; 87: V140–V148.

3. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 4: 366: 1545–53.
4. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LM. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684–9.
5. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of

hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2010; 31: 2271–9.

6. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3–17.

7. Stoschitzky K, Donnerer J, Klein W, et al. Different effects of propranolol, bisoprolol, carvedilol and doxazosin on heart rate, blood pressure, and plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine. *J Clin Basic Cardiol* 2003; 6: 69–72.

8. Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986; 2: 57–66.

9. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422–37.

10. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622–32.

11. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–7.

12. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1773–9.

13. Taylor J. 2012 ESC Guidelines on acute myocardial infarction (STEMI). *Eur Heart J* 2012; 33: 2501–2.

14. Taylor J. New ESC guidelines published on stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2927–8.

15. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44–e164.

16. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.

17. Aziz EF. Digoxin remains a valid rate control of choice in the management of atrial fibrillation; its deleterious effect are balanced

by the addition of beta-blockers and calcium channel blockers. An ACAP-RACE registry. *Analysis Heart Rhythm Abstract Session* 2013; Abstract 10061.

18. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.

19. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–79.

20. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.

21. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235–43.

22. Kato N, Kinugawa K, Teruhiko I, et al. Differential impacts of achieved heart rate and achieved dose of β -blocker on clinical outcomes in heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014; 173: 331–3.

23. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1173–84.

24. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.

25. Heinemann L, Heise T, Ampudia J, et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 595–600.

26. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2240–7.

27. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD002992.

28. Short PM, Williamson PA, Anderson WJ, et al. Randomized placebo-controlled trial to evaluate chronic dosing effects of propranolol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1308–14.

29. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E, et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003566.

30. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD005508.

Weitere Informationen:

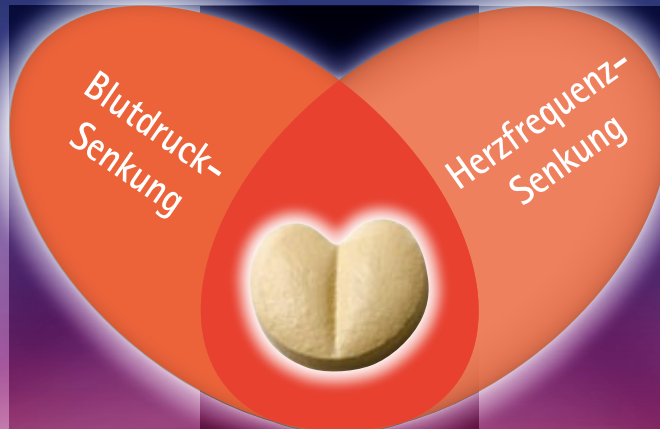
Mag. (FH) Leonie Kaiser
Merck Gesellschaft mbH
A-1147 Wien, Zimbagasse 5
E-Mail: leonie.kaiser@merckgroup.com

Concor®
Bisoprolol

Concor® COR
Bisoprolol

Concor® plus
Bisoprolol-HCTZ

Das Herz im Fokus



Concor® – Kardioprotektion durch effektive Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung*

MerckSerono

MERCK

■ Kommentare der Experten

„Möglichkeiten für die exakte Erfassung des individuellen kardiovaskulären Risikos eines Patienten fehlen derzeit noch, werden aber vielleicht in Zukunft zur Verfügung stehen. Möglicherweise existieren genetische Charakteristika, mit denen das Risiko näher beschrieben werden kann.“

– **Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf M. Berger, Innere Medizin I für Kardiologie und Nephrologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt**

„Obwohl die Betablocker bereits eine sehr lange Geschichte aufweisen, sind sie nach wie vor interessante Substanzen, da es sich um eine facettenreiche Therapie handelt. Wie die Diskussionen zeigen, spielen in der klinischen Praxis die Patientencharakteristika, die Art der Erkrankung und der Begleiterkrankungen sowie die Auswahl und die Dosierung der Betablocker eine entscheidende Rolle.“

– **Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, Abteilung für Innere Medizin II mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen**

„Vor Jahren galten COPD, Diabetes und pAVK als Kontraindikationen gegen die Betablocker-Therapie. Nun ist das nicht mehr in diesem Ausmaß gültig, wodurch eine enorme Patientengruppe wieder von der Behandlung profitieren kann. In den klassischen Indikationen wie der Herzinsuffizienz und der Postinfarktphase stellen die Betablocker nach wie vor einen Standard dar.“

– **Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Hoppichler, Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg**

„Innerhalb des kardiovaskulären Kontinuums tritt immer nur ein Teil der Patienten in die nächste Phase über. Die Herausforderung besteht nun darin, diese Patienten, die von der Betablocker-Therapie besonders profitieren, zu identifizieren. Betablocker sind Medikamente, die im ganzen Kontinuum Effektivität zeigen.“

– **Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien**

„Bei Herzinsuffizienz und reduzierter Linksventrikelfunktion sind Betablocker klar ein Muss und die Zieldosen anzustreben. Die Evidenz für den Einsatz nach einem Myokardinfarkt wurde durch die deutliche Verbesserung der Akuttherapie aufgezeigt. Bei den anderen Indikationen wie Vorhofflimmern oder Hypertonie lässt sich rasch erkennen, ob die Therapie wirkt, und es kann eine entsprechende Anpassung erfolgen.“

– **OA Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl, 3. Medizinische Abteilung, Universitätsklinikum St. Pölten**

„Der größte ‚Unmet Need‘ in der Betablocker-Therapie ist, dass Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, die von der Betablocker-Therapie sogar hinsichtlich der Mortalität profitieren würden, keine adäquaten Dosen erhalten. Gerade Diabetespatienten mit Herzinsuffizienz oder auch symptomatischer Angina pectoris wird leider oft ein Betablocker vorenthalten. Wenn man sich grundsätzlich an die Leitlinien hält, geht man vernünftig mit den Betablockern um.“

– **Univ.-Prof. Dr. Christoph Säly, Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch**

„Betablocker haben in vielen Indikationen ihren Stellenwert, sie können jedoch auch mehrere Nebenwirkungen zeigen: Es sollten daher Nutzen und Risiko genau gegeneinander abgewogen werden, gleichzeitig sollten wir jedoch auch die positiven Erkenntnisse aus zahlreichen klinischen Studien und Guidelines auf unsere individuellen Patienten übertragen.“

– **OA Univ.-Doz. Dr. Kurt Stoschitzky, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz**

„In der Behandlung des paroxysmalen Vorhofflimmerns mittels Betablocker steht die Korrektur der ‚sympathovagalen Dysbalance‘ im Vordergrund. Dabei ist eine individualisierte Behandlung in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit anzustreben. Bei sportlich aktiven Patienten mit niedrigem Puls können Substanzen versucht werden, die nicht so stark frequenzsenkend wirken. Bei permanentem Vorhofflimmern kann durch kardioselektive Betablocker zumeist eine ausreichend effektive Frequenzkontrolle erzielt werden.“

– **Priv.-Doz. Dr. Bernhard Strohmayer, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin II, LKH Salzburg**

„Ungeachtet diverser Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, COPD und pAVK gibt es viele Patienten, die von einem Betablocker im Hinblick auf harte und weiche Endpunkte profitieren. Diese sind in erster Linie Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Therapie sollte dieser Gruppe nicht vorenthalten werden.“

– **Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher, 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien**

„In Bezug auf den Einsatz der Betablocker würde ich zwischen einer symptomatischen und einer prognostischen Indikationsgruppe differenzieren. Die prognostische Gruppe umfasst das Kollektiv mit Herzinsuffizienz sowie die Patienten in der frühen Postinfarktphase. Umgekehrt sieht man durchaus viele Patienten, die eine symptomatische Indikation aufweisen. Kandidaten für eine Betablocker-Therapie wären sicher auch Patienten mit Aortenstenose oder schwangere Hypertonikerinnen. Die Therapie würde sich hier speziell aufgrund der hohen Sicherheit anbieten.“

– **Ao. Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz**

Aktuelles: „Check around the Clock“ – Update 2015

T. Weber

Die alleinige Praxismessung des Blutdrucks am Oberarm ist ja schon lange nicht mehr der Goldstandard in der Blutdruckbeurteilung. Wir wissen heute, dass aufgrund der Blutdruckvariabilität zahlreiche Out-of-Office-Blutdruckmessungen erforderlich sind, um einen Einzelpatienten richtig einschätzen und damit auch richtig behandeln zu können. Als Goldstandard in der Diagnostik empfiehlt die Österreichische Hochdruckliga daher ein 24-Stunden-Monitoring. Ebenso wissen wir aber auch, dass der am Oberarm gemessene systolische und diastolische Blutdruck keine ideale Beurteilung der elastischen Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems darstellt. Diese sind aber prognostisch von großer Wichtigkeit und können durch Messung der Pulswellengeschwindigkeit und der Pulswellenreflexionen viel besser charakterisiert werden. Bislang konnten solche Messungen aber nur unter standardisierten Bedingungen in der Ordination oder in der Ambulanz durchgeführt werden.

Eine neue Entwicklung aus Österreich (Austrian Institute of Technology, Wien) ermöglicht nun erstmals die Messung des konventionellen Blutdrucks sowie der elastischen Gefäßeigenschaften mit einer 24-Stunden-Blutdruckmanschette (mobilograph®, I.E.M. GmbH, Stolberg, Deutschland) und somit während einer 24-Stunden-Blutdruckmessung. Mit Unterstützung der Firma Takeda, die die Geräte zur Verfügung gestellt hat, konnte die Österreichische Hochdruckliga das Projekt „Check around the Clock“ ins Leben rufen. Dabei werden 24-Stun-

den-Blutdruckmessungen mit dem mobilograph® im niedergelassenen Bereich und in Spezialambulanzen durchgeführt. Ziele des Projekts sind neben dem Bekanntmachen und der weiteren Verbreitung von 24-Stunden-Monitoring und Gefäßsteifigkeitsmessung Analysen des zirkadianen Verlaufs der neuen Gefäßsteifigkeitsparameter und Vergleiche der Praxismessung mit den 24-Stunden-Werten.

Die prospektive Studie wurde mittlerweile von Ethikkommissionen in Oberösterreich, Niederösterreich, der Steiermark und Wien genehmigt. Insgesamt nehmen derzeit 28 Zentren, meist niedergelassene Allgemeinmediziner und Internisten, am Projekt teil. Diese wurden in den jeweiligen Bundesländern im Rahmen von Einschulungen sowohl medizinisch-wissenschaftlich als auch technisch mit der Materie vertraut gemacht. Erste Auswertungen eines retrospektiven Parallelprojektes erfolgen im Rahmen einer Diplomarbeit an der Medizinischen Universität Wien.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Thomas Weber

Präsident der ÖGH

Kardiologische Abteilung

Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42

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

Aktuelles: „Bluthochdruck – zu viel Druck macht krank“ – Informationskampagne der Salzburger Gebietskrankenkasse

Seit Mitte April läuft die Bluthochdruck-Kampagne der SGKK unter dem Titel „Bluthochdruck – zu viel Druck macht krank“. Sie wird gemeinsam mit dem Medienpartner ORF Salzburg durchgeführt. Im Rahmen des Projektes fand am 24. April eine ganztägige Veranstaltung im stark frequentierten Einkaufszentrum EUROPARK in Salzburg statt. Diese wurde von zahlreichen Menschen besucht, die Mitarbeiter der SGKK haben rund 300 Blutdruckmessungen durchgeführt und insgesamt

rund 600 persönliche Kontakte abgewickelt. Weiters wurden Vorträge zum Thema und eine Sprechstunde mit Chefarzt Dr. Grüner, Direktor Dr. Seiss und Obmann Andreas Huss gehalten. Die nächste Veranstaltung im Zuge der Kampagne findet am 26. Juni im Einkaufszentrum KARO in Bischofshofen statt.

Alle Informationen und Unterlagen (kostenlose Bestellung) finden Sie auf www.sgkk.at.

Aktuelles: Gesunder Schlaf gegen Bluthochdruck

H. Leitner

■ Einleitung

Klinische Studien haben gezeigt, dass Veränderungen des Blutdrucks über den Tag das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen. So weisen Patienten ohne die physiologische nächtliche Blutdruckabsenkung, so genannte Non-Dippers, im Vergleich zu Dippers ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf [1, 2]. Eine wesentliche Rolle in der Regulation des zirkadianen Rhythmus, insbesondere des Schlafs, spielt Melatonin, das darüber hinaus den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur moduliert und hämodynamische Effekte induziert [3]. So konnte gezeigt werden, dass bei Non-Dippers, aber auch bei unter Schlaflosigkeit leidenden Patienten die Melatoninproduktion herabgesetzt ist [4, 5].

■ Vielversprechende Pilotstudie

In einer Pilotstudie wurde untersucht, ob sich die Wiederherstellung eines physiologischen zirkadianen Rhythmus mit Melatonin bei Patienten mit essenzieller Hypertonie in einer Senkung des nächtlichen Blutdrucks auswirkt [4]. Dabei zeigte sich, dass die tägliche Einnahme von 2,5 mg Melatonin retard über 3 Wochen den systolischen und diastolischen Blutdruck während des Schlafs um 6 bzw. 4 mmHg senkt. Die Tag-Nacht-Amplituden wurden um 15 bzw. 25 % erhöht. Neben der nächtlichen Blutdrucksenkung führte die Einnahme von Melatonin retard zu einer signifikanten Verbesserung des Schlafs, wobei diese unabhängig voneinander waren. Die Au-

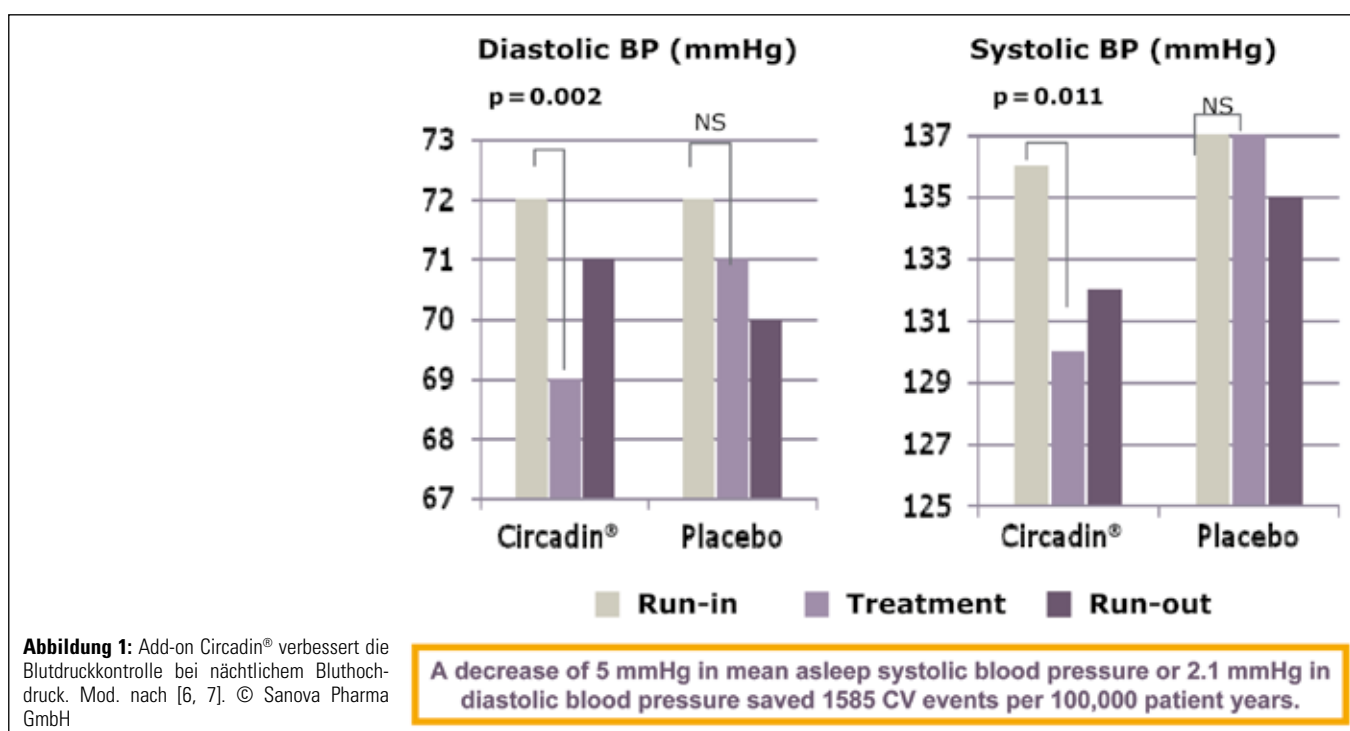
toren schlossen aus diesen Daten, dass die Unterstützung der zirkadianen Schrittmacherfunktion mittels Melatonin eine wirksame Ergänzung der Behandlung der essenziellen Hypertonie sein könnte.

■ Wiederherstellung des biologischen Blutdruck-Rhythmus

In einer weiteren Studie wurde die Wirkung von retardiertem Melatonin 2 mg (z. B. enthalten in Circadin®) auf den nächtlichen Blutdruck an Patienten untersucht, die trotz antihypertensiver Therapie unter nächtlicher Hypertonie (nächtlicher mittlerer systolischer Blutdruck > 125 mmHg) litten [6]. Während der 4-wöchigen aktiven Behandlungsphase erhielten die Studienteilnehmer Melatonin retard 2 mg oder Placebo 2 Stunden vor dem Zubettgehen. Die Wirkung wurde mittels 24-Stunden-Blutdruckmonitoring evaluiert. Dabei zeigte sich unter Melatonin retard eine signifikante Reduktion des nächtlichen Blutdrucks von 136 auf 130 mmHg systolisch und von 72 auf 69 mmHg diastolisch (Abb. 1). Der größte Effekt war dabei zwischen 2 und 5 Uhr morgens zu beobachten. In der Placebo-Gruppe war keinerlei Wirkung nachweisbar.

■ Die Retardierung macht's

2011 wurde eine Metaanalyse publiziert, in die die Ergebnisse von 7 Studien eingingen, in denen die Wirkung von retardiertem und nicht-retardiertem Melatonin auf den nächtlichen



Blutdruck untersucht worden waren [8]. Es lagen die Daten von insgesamt 221 Patienten vor. Die Auswertung des gesamten Datensatzes hat gezeigt, dass Melatonin im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Effekt auf den nächtlichen Blutdruck hat. Die Subgruppenanalyse ergab jedoch, dass unter retardiertem Melatonin der nächtliche systolische Blutdruck signifikant gesenkt werden konnte ($-6,1$ mmHg; 95%-CI: $-10,7$ bis $-1,5$; $p = 0,009$). Auch beim nächtlichen diastolischen Blutdruck war unter Melatonin retard eine signifikante Reduktion zu beobachten ($-3,5$ mmHg; 95%-CI: $-6,1$ bis $-0,9$; $p = 0,009$). Nicht-retardiertes Melatonin brachte keinen Effekt. Weder in dieser Metaanalyse noch in einer *Post-hoc*-Analyse der Daten von Patienten mit antihypertensiver Therapie und retardiertem Melatonin wegen Schlafstörungen [9] konnte hinsichtlich der Sicherheit ein Unterschied zu Placebo beobachtet werden. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet demnach, dass retardiertes Melatonin als Add-on zu einer antihypertensiven Therapie die physiologische nächtliche Blutdruckabsenkung positiv unterstützt, während nicht-retardiertes Melatonin diesbezüglich unwirksam ist.

Literatur:

1. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1855–60.
2. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990; 81: 700–2.
3. Mahle CD, Goggins GD, Agarwot P, et al. Melatonin modulates vascular smooth muscle tone. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 690–6.
4. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 192–7.
5. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2003; 12: 19–24.
6. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006; 119: 898–902.
7. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629–51.
8. Grossman E, Laudon M, Zisapel N, et al. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 577–84.
9. Lemoine P, Wade AG, Katz A, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control* 2012; 5: 9–17.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zu untenstehendem Insetat

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 der Information:** 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

Buchbesprechung

■ Handbuch der Arzneipflanzen. Ein Bildatlas

B.-E. van Wyk, C. Wink, M. Wink. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2015, 3. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, 520 Seiten, gebunden, mit 952 Farbfotos, ISBN 3-8047-3409-8, € 39,80 [DE].

Schon wieder ein neues Heilpflanzenbuch? Ja, aber ein ganz besonderes! Das bewährte Konzept, Arzneipflanzen aus der ganzen Welt prägnant, informativ und mit ausgezeichnetem Bildmaterial vorzustellen, ist einzigartig. Das rechtfertigt auch eine 3., erweiterte Auflage.

Nach einer Einführung mit allgemeinen Kapiteln zu Therapieansätzen in verschiedenen Kulturkreisen, Definitionen der verwendeten Pflanzenteile, Zubereitungen, Wirkstoffen, Qualität und gesetzlichen Bestimmungen folgt das Kernstück des Buches: 350 illustrierte Pflanzenmonographien. Jede Kurzmonographie liefert eine Zusammenfassung mit Pflanzenbeschreibung, geographischer Herkunft, Indikation, Angaben zu historischen und heutigen Anwendungen, zu Wirkstoffen und pharmakologischen Wirkungen.

Danach folgen weitere allgemeine Kapitel zur Anwendung von Arzneipflanzen bei Gesundheitsstörungen und zu Sekundärstoffen in Arzneipflanzen und ihre Wirkmechanismen. Vor einem Glossar werden noch einmal tabellarisch die 350 mo-

nographierten und 550 weitere Pflanzen mit Angaben zu geographischer Herkunft, verwendetem Pflanzenteil, Inhaltsstoffen sowie Wirkungen und Anwendungsgebieten kurz zusammengestellt.

Die vielfältigen Informationen sind gut recherchiert, der universitäre Hintergrund der Autoren bürgt für Qualität.

Die Angaben zum Status am Ende jeder Monographie sollten dennoch für die nächste Ausgabe verbessert werden. So wird etwa nicht differenziert, ob der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) der europäischen Arzneimittelagentur tatsächlich eine Monographie mit Indikationsempfehlung publiziert hat oder ob er eine Stellungnahme veröffentlicht hat, dass die medizinische Anwendung aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht empfohlen werden kann. Um die Internationalität zu unterstreichen, wären auch Hinweise auf andere Arzneibücher als das Europäische Arzneibuch wünschenswert.

Qualität und Umfang der Informationen in diesem Buch gehen dennoch weit über das hinaus, was im Internet und anderen Quellen zu finden ist. Daher ist dieses Handbuch ein höchst empfehlenswertes Nachschlagewerk.

*Univ.-Doz. Dr. Reinhard Längler
Pflanzliche Arzneimittel und Homöopathika,
AGES Medizinmarktaufsicht, Wien*

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 5 mg/5 mg Hartkapseln; RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 5 mg/10 mg Hartkapseln; RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 10 mg/5 mg Hartkapseln; RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 10 mg/10 mg Hartkapseln Qualitative und quantitative Zusammensetzung: RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 5 mg/5 mg Hartkapseln: Eine Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipin besilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Hartkapsel enthält 0,048 mg Allurarot AC-FD Red 40 (E 129). RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 5 mg/10 mg Hartkapseln: Eine Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipin besilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Hartkapsel enthält 0,2542 mg Azorubin, Carmoisin (E 122). RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 10 mg/5 mg Hartkapseln: Eine Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipin besilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Hartkapsel enthält 0,0384 mg Allurarot AC-FD Red 40 (E 129). RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 10 mg/10 mg Hartkapseln: Eine Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipin besilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Hartkapsel enthält 0,6355 mg Azorubin, Carmoisin (E 122). **Liste der sonstigen Bestandteile:** RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 5 mg/5 mg Hartkapseln: Crospovidon, Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Glyceroldibehenat, Brillantblau FCF-FD&C Blue 1 (E 133), Allurarot AC-FD&C Red 40 (E 129), Titandioxid (E 171), Gelatine RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 5 mg/10 mg Hartkapseln: Crospovidon, Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Glyceroldibehenat, Eisenoxid rot (E 172), Titandioxid (E 171), Azorubin, Carmoisin (E 122), Indigocarmin FD&C Blue 2 (E 132), Gelatine RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 10 mg/5 mg Hartkapseln: Crospovidon, Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Glyceroldibehenat, Eisenoxid rot (E 172), Titandioxid (E 171), Brillantblau FCF-FD&C blue 1 (E 133), Allurarot AC-FD&C Red 40 (E 129), Gelatine RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer 10 mg/10 mg Hartkapseln: Crospovidon, Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Glyceroldibehenat, Azorubin, Carmoisin (E 122), Indigocarmin FD&C Blue 2 (E 132), Titandioxid (E 171), Gelatine **Anwendungsgebiete:** RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme beider Produkte als Einzeltabletten in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Ramipril: Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs)), extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere, zweites und drittes Schwangerschaftstrimester, bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten. Die gleichzeitige Anwendung von RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der Fachinformation). Amlodipin: schwere Hypotonie, Schock (einschließlich kardiogener Schock), Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose), hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **RAMIPRIL/AMLODIPIN Pfizer:** Überempfindlichkeit gegen Amlodipin, Dihydropyridin-Derivate, Ramipril, andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09BB07. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Februar 2015. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Pharma-News

Ramipril/Amlodipin Genericon – Green Box mit 1. Juni

1. Kombination aus Ramipril + Amlodipin von Genericon!

Ramipril/Amlodipin Genericon – die Kombination aus den bewährten Wirkstoffen Ramipril + Amlodipin – ist mit 1. Juni 2015 erstmals für Sie aus der Green Box verschreibbar. Ramipril/Amlodipin Genericon überzeugt durch einen unglaublich günstigen Preis und praktische Produktvorteile: So stellt Ihnen Genericon das 1. Kombinationspräparat Österreichs aus Ramipril + Amlodipin zur Verfügung – in 5 Dosierungen!

Ramipril/Amlodipin Genericon fördert die Compliance der Patienten mit der einfachen 1x täglichen Einnahme (1x1).

Nützliche Produkteigenschaften von Ramipril/Amlodipin Genericon, wie

- der einfache Produktname (Wirkstoffe + Genericon),
- die klare farbliche Differenzierung der Kartonagen,
- der Produktname auf allen 6 Seiten der Packung und
- alle Dosierungen zu 30 Stück, unterstützen die einfache Verordnung und die optimale Handhabung.

Der unglaublich günstige Preis von Ramipril/Amlodipin Genericon bedeutet für Sie eine effiziente Entlastung Ihres Verordnungsbudgets und Ihre Patienten zahlen langfristig deutlich weniger Rezeptgebühren.

Die 1. Kombination aus Ramipril + Amlodipin: mit Genericon!



Weitere Informationen:

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Dr. Thomas Michl
Produktmanager
Tel.: 0316/90 03-0
Fax: 0316/90 03-102
E-Mail: michl@genericon.at
www.genericon.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, pregelatinisierte Maisstärke, Natriumstärkeglycolat (Typ A), Natriumstearylumfumarat. Kapselhülle: Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg: 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/10 mg: Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen. Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. In Bezug auf Ramipril: Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden. In Bezug auf Amlodipin: Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker **ATC-Code:** C09BB07. **Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

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



Bezeichnung des Arzneimittels: Concor 5 mg - Filmtabletten; Concor 10 mg - Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Concor 5 mg - Filmtablette enthält 5 mg Bisoprolol Fumarat Concor 10 mg - Filmtablette enthält 10 mg Bisoprolol Fumarat **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie Angina pectoris **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei: – bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates – akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert. – kardiogenem Schock – AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher) – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) – sinuatrialem Block – symptomatische Bradykardie – symptomatische Hypotonie – schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung – Spätstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom – unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) – metabolischer Azidose **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor 5 mg: Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172) Concor 10 mg: Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, Zellulose, Maisstärke, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Polyethylenglykol 400, Dimeticon, Eisenoxidgelb (E172), Eisenoxidrot (E172) **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig *Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.* **Stand der Information:** März 2013

Bezeichnung des Arzneimittels: Concor Cor 1,25 mg Filmtabletten; Concor Cor 2,5 mg Filmtabletten; Concor Cor 3,75 mg Filmtabletten; Concor Cor 5 mg Filmtabletten; Concor Cor 7,5 mg Filmtabletten; Concor Cor 10 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1,25/2,5/3,75/5/7,5/10 mg Bisoprolol Fumarat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit: – akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert. – kardiogenem Schock – AV-Block II. oder III. Grades – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) – sinuatrialem Block – symptomatischer Bradykardie – symptomatischer Hypotonie – schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung – schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndrom – unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4.) – metabolischer Azidose – Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor Cor 1,25 mg: *Tablettenkern:* Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. *Tablettenüberzug:* Dimeticon, Talkum, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 2,5 mg: *Tablettenkern:* Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. *Tablettenüberzug:* Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 3,75 mg: *Tablettenkern:* Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. *Tablettenüberzug:* Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 5 mg: *Tablettenkern:* Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. *Tablettenüberzug:* Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 7,5 mg: *Tablettenkern:* Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. *Tablettenüberzug:* Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 10 mg: *Tablettenkern:* Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. *Tablettenüberzug:* Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig *Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.* **Stand der Information:** März 2015

Bezeichnung des Arzneimittels: Concor plus® - Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 5 mg Bisoprololfumarat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn die alleinige Therapie mit β -Blockern oder Diuretika nicht ausreichend wirksam ist. **Gegenanzeigen:** – bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, oder andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates. – akute Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert. – kardiogener Schock – AV-Block II. oder III. Grades (ohne Herzschrittmacher) – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) – sinuatrialer Block – symptomatische Bradykardie – ausgeprägte Hypotonie (systolisch weniger als 90 mm Hg) – schweres Asthma bronchiale oder schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung – schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Raynaud-Syndrom – unbehandeltes Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) – therapieresistenter Kaliummangel – schwere Hyponatriämie – Hyperkalzämie – schwere Nierenfunktionsstörung mit Oligurie und Anurie (Serumkreatinin über 1,8 mg/100 ml und/oder Kreatininclearance unter 30 ml/min) – akute Glomerulonephritis – schwere Leberfunktionsstörung, einschließlich Präkoma und Koma hepaticum – metabolische Azidose – Gicht – Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6) **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiver-Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, ATC Code: C07BB07 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Maisstärke, Kalziumhydrogenphosphat, Methylhydroxypropylzellulose, Titandioxid (E171), Macrogol, Dimeticon, Eisenoxidrot (E172), Eisenoxidschwarz (E172) **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. *Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.* **Stand der Information:** April 2012

Clever kombiniert fürs Herz.

Die neue Fixkombination bei Hypertonie aus Ramipril und Amlodipin.



**NEU: SEIT 1. JUNI ALS GENERIKUM
IN DER GRÜNEN BOX**