

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen



Hypertonie in der Schwangerschaft: Diagnostik und Therapie

J. Slany

LCZ696 als innovatives Antihypertensivum?

C. Primus, J. Auer

RUBRIKEN

Durch meine Brille

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

Hypertension News-Screen

EHS Newsletter



Medizintechnik

Pharma-News

**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



echte 1x1

mehr Compliance

spart Rezeptgebühren

zum unglaublichen Preis



Echt Österreichisch
Echt Genericon



Inhalt

Editorial	
J. Slany	106
Hypertonie in der Schwangerschaft: Diagnostik und Therapie	
J. Slany	107
LCZ696 als innovatives Antihypertensivum?	
C. Primus, J. Auer	114
RUBRIKEN	
Durch meine Brille	
Diät: DASH, mediterran oder lieber Austern?	
J. Slany	118
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)	120
Hypertension News-Screen	
T. Weber	122
J. Slany	123
European Society of Hypertension Scientific Newsletter	
Control of Hypertension in patients with peripheral artery disease/ Hypertoniekontrolle bei Patienten mit peripherer Arterienerkrankung (PAVK)	
D. L. Clement	124
Medizintechnik	127
Pharma-News	128
Titelbild: Shutterstock Evgeny Atamanenko	



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

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

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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



Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

In diesem Heft geht es nach längerer Pause wieder einmal um Hypertonie in der Schwangerschaft. Nicht nur gibt es dazu eine Reihe neuer Erkenntnisse, sondern weiterhin einige Unsicherheit bezüglich der Beginn- und Zielwerte einer Drucksenkung. Auch die Wahl der Medikamente wird von Leitlinien und Cochrane-Analysen durchaus kontroversiell bewertet. Der Artikel ist vom Vorstand der ÖGH als Vertiefung und Erweiterung der Österreichischen Leitlinien zu diesem Thema approbiert.

In einem weiteren Artikel wird LCZ696, ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, als ein neues vielversprechendes Medikament zur Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz vorgestellt. Im ESH-Newsletter geht es diesmal um die Bewertung und Therapie der Hypertonie bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit. Patienten mit PAVK sind trotz ihres deutlich erhöhten kardiovaskulären Gesamtrisikos immer noch ein Stiefkind der Behandlung.

Zuletzt noch einige Worte in eigener Sache: Nach 9 Jahren als Editor des Journals für Hypertonie habe ich mich entschlossen, diese Funktion in jüngere Hände zu legen. Ich habe die mit der Publikation des Journals verbundenen Herausforderungen gerne angenommen. Mein Ziel war es, Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, wissenschaftlich anspruchsvolle, gut lesbare Artikel anzubieten. Das ist hoffentlich gelungen, nicht zuletzt durch „peer reviews“ ausnahmslos sämtlicher eingereichter Manuskripte. Ich darf an dieser Stelle allen Kolleginnen und Kollegen danken, die meinem Drängen nach Artikeln, Kommentaren, Begutachtungen von Manuskripten und diversen Unterlagen nachgekommen sind. Mein besonderer Dank gilt weiters Herrn und Frau Krause-Pachernegg und ihren Mitarbeiterinnen für ihr Verständnis für unsere Wünsche und die angenehme Zusammenarbeit.

Last not least danke ich Ihnen, verehrte Leserinnen und Leser, die Sie dem Journal Ihre treue Aufmerksamkeit geschenkt haben. Dem zukünftigen Editor, Herrn Doz. Dr. Thomas Weber, wünsche ich eine erfolgreiche Fortsetzung des Weges.

Alles Gute!

Ihr

Jörg Slany
joerg@slany.org

Editorial Board 2015:

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

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

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

Hypertonie in der Schwangerschaft: Diagnostik und Therapie

J. Slany

Kurzfassung: Bei bis zu 10 % der Frauen wird in der Schwangerschaft eine Hypertonie (Ordnationsblutdruck $\geq 140/\geq 90$ mmHg) festgestellt, die entweder präexistent ist oder Folge einer gestörten plazentaren Entwicklung und somit schwangerschaftsinduziert. In etwa einem Viertel dieser Fälle entwickelt sich eine Präeklampsie, eine Multiorganerkrankung mit hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Mutter und Frucht. Die Blutdruckmessung erfordert größte Sorgfalt und Verwendung von für Schwangere validierten Geräten. Wegen häufiger Weißkittelhypertonie muss ein erhöhter Blutdruck durch ambulante 24-Stundenmessung verifiziert werden. Die diversen nationalen Guidelines weisen beträchtliche Differenzen in den Definitionen, Empfehlungen bezüglich Überwachung, Cut-off- und Zielblutdruckwerte sowie der Auswahl der Medikamente auf. Die hier gegebenen Definitionen und Empfehlungen sind als Vorschlag für ein praktisches Management von hypertensiven Schwangeren zu werten. Ein mindestens 2 Mal verifizierter Ordnationsblutdruck $\geq 160/100$ mmHg sollte immer unter $150/100$ mmHg gesenkt werden, vorrangig durch Lebensstilmaßnahmen. Liegen schon Organschäden vor, soll ein Blutdruck über $140/90$ mmHg auf $130\text{--}140/< 90$ mmHg gesenkt werden. Bei Vorliegen einer Präeklampsie liegt der Cut-off-Wert für Therapiebeginn bei $150/100$ mmHg, der Zielwert bei 130--

$150/< 100$ mmHg. Als Medikamente der ersten Wahl sind Labetalol, α -Methyldopa und Nifedipin anerkannt, in 2. Linie können auch andere Dihydropyridin-Kalziumantagonisten, Hydralazin, Clonidin und Prazosin, bei Notfällen auch intravenöses Urapidil eingesetzt werden. ACE-Hemmer, ARB, direkte Reninhemmer und Spironolacton sind kontraindiziert. Hypertonie in der Schwangerschaft erfordert eine enge Zusammenarbeit von spezialisierten Hypertensiologen und Entbindungszentren.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Hypertonie, Präeklampsie, Blutdruckmessung, Antihypertensiva

Abstract: Hypertension in Pregnancy. Diagnosis and Management. Up to 10% of pregnant women present with hypertension (office blood pressure $\geq 140/\geq 90$ mmHg) being either preexistent or induced by the pregnancy as a result of impaired placental development. Approximately a quarter of them will develop preeclampsia, a multiorgan disease with high risk for morbidity and mortality of mother and child. Measurement of blood pressure needs strict adherence to rules and use of devices validated for pregnant women. As white coat hypertension is common, elevated blood pressure has to be checked by ambulatory

24-hour monitoring. Current national guidelines differ in their definitions and recommendations concerning monitoring, cut-off and target values of blood pressure as well as selection of drugs. The following definitions and recommendation on the available literature should be taken as proposals to manage hypertensive pregnant women. Office blood pressure above $160/100$ mmHg measured on two different occasions should in any case be lowered to $< 150/100$ mmHg, preferentially by taking advantage of life style measures. In case of coexisting organ damage blood pressure above $140/90$ mmHg should be lowered to $130\text{--}140/< 90$ mmHg. If preeclampsia is present, cut-off for initiating treatment is $150/100$ mmHg with a target of $130\text{--}150/< 100$ mmHg. First-line drugs are labetalol, α -methyldopa and nifedipine. Second line drugs encompass other dihydropyridine calcium channel blockers, hydralazine, clonidine and prazosin, for emergencies also intravenous urapidil. ACE-blockers, ARBs, direct renin inhibitors, and spironolactone are contraindicated. Management of a pregnant woman with hypertension always requires close cooperation of obstetricians and hypertension experts. **J Hypertonie 2015; 19 (4): 107–113.**

Keywords: pregnancy, hypertension, preeclampsia, blood pressure measurement, antihypertensive drugs

Artikel vom Vorstand der ÖGH als Ergänzung und Vertiefung zu den ÖGH-Empfehlungen approbiert.

Lecture Board: Sabine Horn, Bruno Watschinger, Thomas Weber, René Wenzel, Robert Zweiker, Gerhard Sliutz (FA für Gynäkologie und Geburtshilfe)

■ Allgemeines

Bei bis zu 10 % der Frauen ist während der Gravidität eine Hypertonie zu diagnostizieren. Es handelt sich entweder um eine präexistente chronische Hypertonie oder eine durch die Schwangerschaft induzierte. Die Häufigkeit ist bei schwarzen Frauen höher als bei Weißen. In den westlichen Industrieländern wird eine Zunahme beobachtet, vermutlich als Folge der Verbreitung von Adipositas und des immer höheren Alters der Schwangeren [1, 2]. Etwa die Hälfte ist behandlungsbedürftig [3]. Schwangerschaftshypertonie bzw. Präeklampsie ist weltweit eine Hauptursache für mütterliche, fetale und neonatale Morbidität und Mortalität, hauptsächlich in jenen Fällen, in denen sich eine schwere Präeklampsie, eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom entwickeln [4, 5].

Der Mangel an gesicherten Daten spiegelt sich in den Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften wider, die

in vielen Punkten nicht übereinstimmen und zum Teil sogar in sich widersprüchlich sind. Die im Folgenden vorgeschlagenen Cut-off- und Zielwerte einer Blutdrucksenkung in der Schwangerschaft, die Auswahl der Medikamente und sonstige Maßnahmen sind als Orientierungshilfe, basierend auf kritischer Bewertung der unterschiedlichen internationalen Empfehlungen, und nicht als strikte Anleitungen zu verstehen.

■ Blutdruckmessung

Die Feststellung des Blutdrucks bietet bei Schwangeren Probleme, die über jene in der Allgemeinbevölkerung hinausgehen. Vergleiche zu intraarteriellen Messungen ergaben, dass mit auskultatorischen/sphygmomanometrischen Methoden der systolische Blutdruck unterschätzt ($- 11$ mmHg) und der diastolische (Korotkoff V + 4 mmHg) überschätzt wird [6]. Validierte oszillometrische Messgeräte – dies gilt auch für ABPM- und Selbstmessgeräte – sind für Schwangere, insbesondere solche mit Präeklampsie, oft ungenau [7–9]. Es sollen daher nur Geräte verwendet werden, die explizit für Schwangere validiert sind (siehe: www.dableducational.org).

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Slany, Facharzt für Innere Medizin u. Kardiologie, A-1090 Wien, Mariannengasse 21, E-Mail: joerg@slany.org

Unbeschadet der möglichen Differenzen zu intraarteriell gemessenen Werten gilt ein Ordinationsblutdruck von $\geq 140/$ oder ≥ 90 mmHg, an mindestens 2 Terminen festgestellt, als Hypertonie. Die Messung muss im Sitzen unter strikter Beachtung aller Standards erfolgen [10], im Liegen könnte der Druck des Uterus auf die untere Hohlvene einen zu tiefen Druck vortäuschen. Bei auskultatorischer Messmethode soll der V. Korotkoffton als diastolischer Wert herangezogen werden; liegt dieser nahe bei Null, sollen IV. und V. Ton dokumentiert werden, wobei in diesem Fall der IV. Korotkoffton eher dem diastolischen Druck entspricht.

■ Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABDM) ist zur Bestätigung einer Hypertonie unentbehrlich

Bei etwa einem Drittel der Schwangeren kann eine Weißkittelhypertonie beobachtet werden [11]. Die Aufdeckung einer isolierten Ordinationshypertonie ist außerordentlich wichtig, um unnötige Spitalweisungen bzw. nicht indizierte oder zu starke Blutdrucksenkung zu vermeiden. Schwangere mit Weißkittelhypertonie werden ohne Notwendigkeit vermehrt mit Kaiserschnitt entbunden [11]. Es ist deswegen nachdrücklich eine Diagnosesicherung durch ABDM zu fordern. Normalwerte betragen bis zur 32. Woche tagsüber $116 \pm 9/70 \pm 7$ mmHg und nachts $100 \pm 8/55 \pm 6$ mmHg; von der 33. bis zur 40. Woche steigen die entsprechenden Werte um etwa 4 mmHg an [12]. ABDM-Werte weisen eine bessere Voraussage zum Risiko einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft, eines niedrigen Geburtsgewichts und eine bessere Korrelation zu hypertensiven Komplikationen und Proteinurie als Praxiswerte auf [11, 13, 14].

Wie die Druckwerte eines ABDM bezüglich Therapiebeginn und -steuerung zu interpretieren sind, ist nicht geklärt.

■ Selbstmessung

Die Selbstmessung als Alternative zur ABDM kann nur eingeschränkt empfohlen werden, da dazu keine prognostischen Aussagen existieren und darüber hinaus Vergleichsuntersuchungen zwischen Selbstmessung mit validierten Geräten gegenüber konventioneller Messung oder ABDM große individuelle Differenzen der Druckwerte zwischen den Methoden ergeben haben [8, 15]. Allenfalls kann Selbstmessung zur weiteren Blutdrucküberwachung verwendet werden, wenn bei der Schwangeren eine gute Übereinstimmung mit ABDM-Tageswerten sowie mit der Office-Messung bei simultaner Mes-

sung gefunden wurde. Letzten Endes wird es bis auf weiteres auf eine besonders sorgfältige Blutdruckmessung beim Arzt bzw. durch geschultes Personal ankommen.

■ Blutdruck während der Schwangerschaft

Sowohl bei normotensiven wie bei den meisten hypertensiven Schwangeren sinkt der Ordinations-Blutdruck im 2. Schwangerschaftsdrittel im Mittel um 6 bis 15 mmHg und kehrt im 3. Trimenon zu den Ausgangswerten zurück [16, 17]. Bei Frauen, die eine Präeklampsie entwickeln, sinkt der Blutdruck im 2. Trimenon weniger oder gar nicht ab und nimmt im 3. Trimenon stärker zu [18, 19].

Klassifikation der Hypertonie in der Schwangerschaft

Die von den verschiedenen Fachgesellschaften vorgeschlagenen Einteilungen sind uneinheitlich. Im Prinzip lassen sich 4 Kategorien von unterschiedlicher Dignität unterscheiden:

1.) Chronische (präexistente) Hypertonie, also eine primäre oder sekundäre Hypertonie, die vor der Schwangerschaft bekannt war oder zumindest vor der 20. Schwangerschaftswoche nachgewiesen wurde. Gibt es keine Vorwerte, kann eine Klassifikation erst nach Ende der Schwangerschaft vorgenommen werden, da eine chronische Hypertonie in der Regel nach der Geburt bestehen bleibt, eine Schwangerschaftshypertonie sich binnen 6 Wochen zurückbildet.

Chronische Hypertonie betrifft 1 bis 5 % der Schwangeren. Der Fetus ist bei Frauen mit chronischer Hypertonie mit und ohne Blutdruckbehandlung im gleichen Ausmaß durch Wachstumsretardierung, intrauterinen Tod und – vorwiegend kardiale – Missbildungen gefährdet [20]. Bei der mütterlichen Mortalität führen hämorrhagische Insulte im Zusammenhang mit stark erhöhten systolischen Werten (> 160 mmHg), Präeklampsie und Thrombozytopenie [21, 22]. Disseminierte intravaskuläre Gerinnung und Organversagen sind hingegen typische Komplikationen einer Präeklampsie [23].

Die Risiken wurden kürzlich in einer Metaanalyse, die fast 800.000 Graviditäten umfasste, präzisiert [24] und sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

2.) Schwangerschaftshypertonie: Sie ist wie die Präeklampsie Folge einer plazentaren Fehlentwicklung, tritt in der 2. Hälfte der Gravidität auf, in der Regel nach der 20. Woche und betrifft bis zu 5 % der Schwangeren. Ohne Progression zu Präeklampsie ist sie meist leicht und gutartig [23].

3.) Vorbestehende, chronische Hypertonie mit Präeklampsie, auch als aufgepfropfte Präeklampsie bezeichnet. Im ABDM bleibt in der Regel die Nachtabenkung erhalten oder ist sogar verstärkt [24].

4.) Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit Präeklampsie. Eine Präeklampsie ist nie harmlos und in Großbritannien immer noch zweithäufigste mütterliche Todesursache [23]. Im Gegensatz zur primären Hypertonie fand sich bei 45 % der Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie im ABDM eine nächtliche Hypertonie, mit Präeklampsie waren

Tabelle 1: Risiken einer präexistenten Hypertonie (nach [24])

Risiko	Häufigkeit (%)*	95 % Konfidenzintervall*
Präeklampsie	26	21–32
Sectio	41	36–48
Niederkunft < 37. Woche	28	23–34
Geburtsgewicht < 2500 g	17	13–22
Perinataler Tod	4	3–5

* Kommastellen auf ganze Zahlen gerundet

Tabelle 2: Symptome und Befunde bei schwerer Präeklampsie

Ordinationsblutdruck > 160/> 110 mmHg
Kopfschmerzen (frontal oder halbseitig)
Sehstörungen (Skotome und Blitzfiguren)
Retinale Vasospasmen
Okzipitale Blindheit
Hyperreflexie ± Klonus
Epigastrische Schmerzen (Kapselschmerz durch Schwellung der Leber)
Emesis
Lungenödem
Serumkreatinin > 1,1 mg/dl
Proteinurie > 5 g/24h
Thrombozytopenie < 100.000
Leberenzyme > 2-fache der Norm

Tabelle 3: Kritische Laborbefunde

Untersuchung	Bedeutung
Hb und Hk	Hämokonzentration weist auf kapilläres Lecksyndrom, tiefe Werte weisen auf sehr schweren Verlauf (Hämolyse)
Thrombozyten	< 100.000 → Immuntrombozytopenie oder Verbrauchskoagulopathie? Besonders bei HELLP-Syndrom
GOT, GPT	Erhöhte Werte bei Leberbeteiligung (HELLP)
LDH	Erhöht bei Hämolyse oder Leberbeteiligung. Indikator für Schweregrad und Prognose
Proteinurie	> 2 g/Tag → engmaschige Kontrolle, (24-Stunden-sammelurin) > 3 g/Tag → Geburtseinleitung in Betracht ziehen
Serumkreatinin	Fällt üblicherweise in der Gravidität ab. Erhöhte Werte bei schwerer Hypertonie oder Nephropathie.

es 80 % [24]. Präeklampsie ist definiert als Hypertonie plus Proteinurie > 300–500 mg/24-Stunden-Harn oder einer Protein-/Kreatinin-Ratio im Spontanharn von ≥ 30 mg/mmol (bzw. ≥ 300 mg/g) nach der 20. Woche [25]. Wenn nicht anders möglich, zählt auch eine in 2 Harnproben mit Teststreifen nachgewiesene Proteinurie von mindestens 2+ [26, 27]. Ein Anstieg des Serumharnsäurespiegels > 5 mg/dl gilt als sensitiver, aber unspezifischer Hinweis auf Präeklampsie. Präeklampsie tritt selten vor dem letzten Trimenon auf. Entwickelt sich eine Präeklampsie frühzeitig vor der 33. SSW (Schwangerschaftswoche), sind mütterliche und pränatale Komplikationen gehäuft, hingegen weist eine späte Entwicklung (nach der 36. Woche) einer zumeist leichten Präeklampsie eine gute Prognose auf [28, 29].

Insgesamt sind 2 bis 8 % aller Schwangeren von Präeklampsie betroffen [30]. Etwa ein Viertel der Schwangeren mit vorbestehender Hypertonie entwickelt eine solche [30] und 15–25 % der Frauen mit Schwangerschafts-induzierter Hypertonie [31]. Erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie besteht bei Erstgebärenden unter 18 und über 35 Jahre, Multipara bei knappem Schwangerschaftsintervall, Mehrlingsschwangerschaft, Autoimmunerkrankungen (z. B. Antiphospholipidsyndrom, Lupus erythematoses), Präeklampsie bei früherer Schwangerschaft oder bei Verwandten 1. Grades, schwarzer Rasse, insulinpflichtigem Diabetes mellitus, BMI > 30, sekundärer Hypertonie und Nierenerkrankung, Zigarettenrauchen und Hydrops fetalis [32].

Die Ursache einer Präeklampsie wird primär in einer gestörten Entwicklung der Trophoblasten der Plazenta gesehen. Diese führt zu plazerarer Hypoxie und kann über eine Kaskade von Mediatoren bei der Mutter Hypovolämie, Oligohydramnion und vorzeitige Plazentalösung, generelle Vasokonstriktion und endotheliale Dysfunktion, oxydativen Stress, Inflammation und eingeschränkte Durchblutung aller Organe sowie Aktivierung von Thrombozyten und plasmatischer Gerinnung verursachen, beim Fetus Wachstumsretardierung bei bis zu 30 % [33]. Präeklampsie ist eine während der Gravidität fortschreitende Multisystemerkrankung, die nicht zuverlässig verhindert oder – sobald etabliert – rückgängig gemacht werden kann, außer durch Beendigung der Schwangerschaft. Nach der Entbindung bildet sie sich meist innerhalb weniger Tage, mitunter jedoch nur protrahiert, zurück.

Symptome und Befunde der Präeklampsie

Geringe Ödeme sind in der Schwangerschaft häufig und unspezifisch. Hingegen sind ausgeprägte oder rasch zunehmende Ödeme, besonders in nicht abhängigen Körperpartien, verbunden mit rascher Gewichtszunahme infolge renaler Na- und Flüssigkeitsretention oder kapillären Lecksyndroms („capillary leak syndrome“), letzteres gekennzeichnet durch erhöhten Hämatokrit, hinweisend auf Präeklampsie. Leichte Präeklampsie geht ohne Symptome und Organmanifestationen einher, Symptome und Befunde der schweren Präeklampsie sind in Tabelle 2 angeführt.

Eklampsie und HELLP-Syndrom sind die schwersten Komplikationen einer Präeklampsie. Etwa 1 bis 2 % der Schwangerschaften mit Präeklampsie wird durch Eklampsie – zerebrale Krampfanfälle (Grand mal-Anfälle) – kompliziert [4]. Das HELLP-Syndrom – Hämolyse, Erhöhte Leberenzyme, Low Plateletes (Thrombozytopenie) – wird durch eine akute endotheliale Dysfunktion verursacht, hervorgerufen durch plazentare Faktoren [34]. Klinisch hinweisend sind Oberbauchschmerzen, meist rechtsseitig. Differentialdiagnostisch ist die akute Fettleber der Schwangerschaft abzugrenzen, deren charakteristischer Befund ein Antithrombinmangel ist und die keine Assoziation zu Präeklampsie aufweist [35].

■ Hypertonie: Diagnostik und Überwachung

Die Diagnostik umfasst die übliche Routine bei Hypertonie, spezielle Bedeutung kommt den in Tabelle 3 angeführten Befunden zu [36]. Linkshypertrophie im EKG oder Echokardiogramm weist auf eine vorbestehende, chronische Hypertonie hin. Erhöhter Blutdruck sollte 2 Mal wöchentlich vom Arzt kontrolliert werden, bei Selbstmessung (und guter Übereinstimmung mit Ordinationsmessung, siehe Kapitel Selbstmessung) öfter.

■ Therapie der Hypertonie [18, 23, 36–43]

Bei der Mehrzahl der Schwangeren mit chronischer Hypertonie ist diese als leicht oder mittelschwer zu klassifizieren; Werte über 170/110 mmHg sind selten. Ein systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder ein diastolischer > 110 mmHg wird von den meisten Fachgesellschaften unabhängig von der Ursa-

Tabelle 4: Auswahl von Empfehlungen zur medikamentösen Blutdruckbehandlung

SOGC [41]	ESH/ESC [18]	NICE [23]
Wenn BD > 160/≥ 110: Senkung auf < 160/< 110 BD 140–159/90–109 ohne Komorbiditäten: Senkung auf 130–155/80–105 mit Komorbidität Senkung auf 130–139/80–90	Wenn BD > 150/> 95: medikamentöse Senkung Schwangerschafts-H oder subklinische Organschäden oder H mit Symptomen: Senkung wenn BD ≥ 140/90	Bei unkomplizierter chron. H oder Schwan- gerschafts-H: BD-Senkung, wenn BD > 150/100, BD-Ziel < 150/100–80 Chron. H mit Organschaden: BD-Ziel < 140/90

SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence, H: Hypertonie, BD: Blutdruck (Werte in mmHg).

che der Hypertonie als behandlungsbedürftig angesehen, um das mütterliche Risiko zu reduzieren. Rezente Cochrane-Analysen definieren schwere Hypertonie in der Schwangerschaft mit diastolischen Werten über 100–110 mm Hg [42, 43].

Schwangere mit chronischer primärer Hypertonie und normaler Nierenfunktion ohne Präeklampsie haben eine gute Prognose, die ihres Kindes ist nur gering verschlechtert. Allerdings geht schlecht kontrollierte Hypertonie im ersten Trimenon mit erhöhter Morbidität und Mortalität von Mutter und Kind einher. Medikamentöse Blutdrucksenkung bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie (Studiendefinition < 170/< 110 mmHg) halbiert den Übergang in eine schwere Hypertonie, ohne die Häufigkeit von intrauterinem Fruchttod, vorzeitiger Geburt oder Unterentwicklung des Kindes signifikant zu reduzieren. Auch die Entwicklung einer Präeklampsie wird dadurch nicht sicher beeinflusst [43].

Nicht-pharmakologische Behandlung

Diese ist prinzipiell in allen Fällen, besonders aber wenn bei leichter Hypertonie keine medikamentöse Therapie erforderlich ist, vorrangig zu empfehlen [18]. Salzarme Kost gilt in der Gravidität wegen der Gefahr einer Hypovolämie als kontraproduktiv, dennoch wird eine Na-Einschränkung ohne genaue Angaben in den NICE-Guidelines empfohlen [23]. Kurzzeitige Bettruhe in Linksseitenlage kann in Einzelfällen günstig sein [18]. Hingegen ist prolongierte Bettruhe ebenso wenig indiziert wie bei adipösen Schwangeren Gewichtsreduktion. Empfohlen wird ausgewogene Kost und absoluter Verzicht auf Alkohol und Zigaretten. Regelmäßige körperliche Aktivität ist wegen einer Reihe von positiven Effekten anzuraten. Die Intensität soll für zuvor unспортliche Frauen leicht bis mittel sein. Vor der Gravidität sportlich aktiven Frauen kann auch anstrengende Sportausübung erlaubt werden [44].

Medikamentöse Blutdrucksenkung (Tab. 4)

Es gibt keine Übereinstimmung in der Literatur, ab welchen Werten eine Drucksenkung notwendig ist, noch auf welche Werte gesenkt werden soll. Bei den meisten Frauen mit leichter Hypertonie (systolischer BD 140–159 mmHg, diastolischer BD 90–99 mmHg) sinkt der Blutdruck spontan im 2. Trimenon, eine medikamentöse Drucksenkung ist dann selten notwendig. Ein systolischer Druck über 160 mmHg erhöht das Risiko für eine intrazerebrale Blutung bei der Mutter, allerdings nur, wenn auch eine relevante Proteinurie im Sinne einer Präeklampsie besteht. Ein diastolischer BD über 110 mmHg ist mit einem erhöhten Risiko für vorzeitige Plazentaablösung und intrauteriner Wachstumsverzögerung assoziiert. Empfohlen wird bei Druckwerten über 160 systolisch bzw.

100–105 mmHg diastolisch, eine antihypertensive Behandlung zu beginnen. Ziel für Graviditätshypertonie sind Werte < 160/< 100 mmHg. Für Schwangere mit chronischer Hypertonie mit Endorganschaden gelten tiefere Werte: Therapiebeginn bei BD > 140/> 90 mmHg, Ziel unter 140/90 mmHg.

Ob eine strikte Blutdruckkontrolle Komplikationen während der Schwangerschaft reduzieren kann, wie in einer früheren randomisierten kontrollierten Studie gezeigt wurde [45], ist wegen einer Reihe von unberücksichtigten Variablen in dieser Studie ungewiss. Eine aktuelle Metaanalyse widerspricht dem [43]. Eine rezente, große, randomisierte Studie bestätigt, dass eine strikte Blutdruckkontrolle gegenüber einer weniger strikten (diastolischer Zielblutdruck 85 vs. 100 mmHg) keinen Nutzen bezüglich Totgeburt, intensivierter Betreuung des Neugeborenen und mütterlicher Komplikationen mit Ausnahme einer selteneren Entwicklung einer schweren Hypertonie (Blutdruck über 160/110 mmHg) bringt [46]. Eine zu ehrgeizige Drucksenkung ist jedenfalls zu vermeiden, da Werte unter 130/80 mmHg zu Mangeldurchblutung der Plazenta führen können, deren Blutfluss nicht autoreguliert ist [5].

Schwangere mit Hypertonie und Präeklampsie sollen regelmäßig mittels Ultraschall bezüglich der Entwicklung des Fetus untersucht werden, ergänzt durch uterinen Dopplerschall bei Verdacht auf Durchblutungsprobleme der Plazenta.

Primäres Ziel der Drucksenkung ist die Vermeidung von mütterlichen Komplikationen, vorrangig eines hämorrhagischen Insults, der bei systolischen Druckwerten über 160 mmHg in Zusammenhang mit Präeklampsie zu befürchten ist. Die NICE-Guidelines empfehlen zwar einen Therapiebeginn bei systolischen Blutdruckwerten von 150 bis 160 mmHg, schwächen diese Empfehlung aber mit dem Hinweis auf den nicht gesicherten Nutzen ab [22]. Außerdem weisen sie darauf hin, dass potenzielle Spätfolgen einer prolongierten Exposition des Fetus mit Antihypertensiva unbekannt und epigenetische Einflüsse nicht auszuschließen sind. Die ESH/ESC empfehlen medikamentöse Drucksenkung bei Werten ≥ 150 mmHg systolisch bzw. ≥ 95 mmHg diastolisch; bei Frauen mit Schwangerschafts-induzierter Hypertonie mit oder ohne Proteinurie, chronischer Hypertonie mit subklinischem Organschaden oder mit Symptomen schon bei ≥ 140/90 mmHg. Zielwerte werden nicht angegeben [18]. Das American College of Obstetricians and Gynecologists empfiehlt ebenso wie die Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand für Frauen mit Hypertonie ohne Organschäden bzw. Präeklampsie und ohne Zeichen eines erhöhten Risikos medikamentöse Blutdrucksenkung erst bei Druckwerten über 160/100–

110 mmHg, darunter engmaschige Überwachung mit zweimaliger Blutdruckmessung/Woche und 1 Mal/Woche Kontrolle von Plättchenzahl und Leberenzymen [36, 39]. Zielwerte für Schwangere mit chronischer Hypertonie werden mit 120–160/80–105 mm Hg angegeben [37].

Unter Berücksichtigung der divergierenden Empfehlungen diverser Fachgesellschaften schlägt die ÖGH die in Tabelle 5 angeführten Indikationen und Zielwerte einer Blutdrucksenkung vor [47]. Für Selbstmessung bzw. ABDM-Tageswerte sind die Zielwerte um ca. 5 mm Hg nach unten zu korrigieren.

Medikamentenauswahl (Tab. 6, 7)

Für die Auswahl der Medikamente stehen nur wenige wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zur Verfügung. Besonders unklar ist die Medikamentenauswahl für Gravide mit chronischer Hypertonie. Bei nicht schwerer Hypertonie und dem zu erwartenden spontanen Abfall des Blutdrucks zu Beginn der Schwangerschaft kann eine laufende Medikation versuchsweise abgesetzt werden, muss aber meist gegen Ende der Schwangerschaft wegen ansteigender Druckwerte wieder eingesetzt werden. Zu beachten ist, dass aufgrund der in der Schwangerschaft veränderten Metabolik und Elimination die meisten Medikamente kürzer und schwächer wirksam sind [48].

Für alle Formen der Hypertonie in der Gravidität werden in erster Linie Labetalol (Trandate®), ein nichtselektiver β -Blocker mit α -Rezeptoren-blockierender Kapazität (in Österreich derzeit nicht am Markt), α -Methyldopa und retardiertes Nifedipin (von NICE nicht vor der 20. SSW) empfohlen. α -Methyldopa wird nicht mehr von allen als Mittel der ersten Wahl betrachtet [43] und sollte besonders bei Frauen mit Depression vermieden werden. In 11 Studien konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Betablocker mit einem Kalziumantagonisten (aber nicht deren isolierte Gabe) besser als Methyldopa das Auftreten von Proteinurie/Präeklampsie verhindert [43].

Als Mittel der zweiten Wahl gelten Hydralazin, das allerdings von der ESH nicht empfohlen wird, Alphablocker (Prazosin®) und mit Einschränkungen einige Betablocker (Oxprenolol, Betablocker mit ISRA und Metoprolol). Atenolol sollte wegen der erhöhten Gefahr einer retardierten Entwicklung des Fetus in der ersten Schwangerschaftshälfte vermieden werden [48]. Auch eine Reihe weiterer Kalziumantagonisten (u.a. Isradipin, Verapamil) ist verwendet worden. Clonidin (Catapresan®) kann als Drittmedikation bei therapierefraktärer Hypertonie eingesetzt werden. Die angeführten Medi-

Tabelle 5: Indikationen zu medikamentöser Blutdrucksenkung und Zielwerte (klinische Blutdruckmessung) – Empfehlungen der ÖGH

Klinischer Zustand	Indikation zu BD-Senkung (mmHg)	Zielwert (mmHg)
Keine Organschäden, keine Präeklampsie, unkomplizierte Gravidität	$\geq 160/\geq 100^*$	$< 150/100$
Chronische Hypertonie mit Organschäden	$\geq 140/\geq 90^{**}$	$130-140/< 90$
Präeklampsie	$\geq 150/\geq 100$	$130-150/< 100$

*Entspricht nach den Vorschlägen der ÖGH einem Tagesmitteldruck im ABDM von $\geq 150/\geq 95$ mmHg; **entsprechend einem Tagesmitteldruck im ABDM von $\geq 135/85$ mmHg [47].

kamente der 2. und 3. Wahl kommen vor allem als Kombinationspartner bei ungenügender Wirksamkeit der Mittel der ersten Wahl zum Einsatz. Alle genannten Medikamente scheinen keine teratogenen Effekte zu haben und gelten als einigermaßen sicher.

Eine Cochrane-Studie kommt zu dem Schluss, dass es nur ungenügende Evidenz zugunsten eines Vorteils irgendeines der angeführten Medikamente gibt. Gleichzeitig wird die bescheidene Qualität der zur Verfügung stehenden Studien beklagt [43].

ACE-Hemmer und ARB sind im 1. Trimenon mäßig teratogen und beträchtlich toxisch für den Fetus und ebenso kontraindiziert wie direkte Reninhemmer. Spironolacton passiert die Plazenta, verursacht genitale Missbildungen durch antiandrogene Effekte und ist daher kontraindiziert. Amilorid wurde vereinzelt in Kasuistiken bei Graviden mit Hyperaldosteronismus ohne Probleme für Mutter und Kind angewendet [49]. Niedrig dosierte Diuretika werden aus theoretischen Überlegungen nicht empfohlen, wiewohl weder bei Fortsetzung einer entsprechenden Therapie noch in einer randomisierten Studie nachteilige Effekte beobachtet wurden [50].

Werte ≥ 170 mmHg systolisch bzw. ≥ 110 mmHg diastolisch oder eine akute Zunahme des Blutdrucks gelten als Notfall und erfordern eine sofortige Hospitalisierung mit engmaschiger Überwachung von Mutter und Fetus. Akute Blutdruck-erhöhung gefährdet nicht nur den Fetus, sondern stellt auch

Tabelle 6: Antihypertensiva der ersten Wahl

Medikament	tägliche Dosis	Nebenwirkungen
Methyldopa (Aldometil®)	250–500 mg 2–4 Mal, max. 2000 mg	Depression, Leberstörungen, selten hämolytische Anämie
Labetalol (Trandate®)	200–400 mg 2–4 Mal, max. 1200 mg	Ev. fetale Wachstumsretardierung
Nifedipin ret. (Adalat ret. ®)	10–20 mg, 2–3 Mal, max. 180 mg	Kann Wehen hemmen

Tabelle 7: Notfallmedikation bei schwerer Hypertonie und Präeklampsie [51–53]

Urapidil (Ebrantil®) 12,5–25 mg iv.-Bolus, gefolgt von Dauerinfusion mit 5–30 mg/Stunde
Labetalol (Trandate®) 10–20 mg iv.-Bolus, Wiederholung alle 10–20 Minuten, wenn notwendig in steigender Dosis bis 80 mg oder Dauerinfusion mit 1–2 mg/min, bis maximal 300 mg
Nifedipin (Adalat®) 5–10 mg Kapseln oral (nicht sublingual wegen Gefahr abrupter Drucksenkung), wenn erforderlich nach 20–30 Minuten weitere 10–20 mg oral, maximal 80 mg/Tag bzw. 0,63–1,25 mg/h iv. (Lichtschutz!)
Hydralazin* 2,5–5 mg iv., Wiederholung mit 5–10 mg alle 20–30 Minuten solange erforderlich. Vor der ersten Applikation wird Volumenzufuhr (500 ml) empfohlen, um eine zu starke Blutdrucksenkung abzufangen.

*Hydralazin verursacht vermehrt perinatale Probleme und kann nur bedingt empfohlen werden.

für die Schwangere ein höheres Risiko dar als vergleichbare Werte außerhalb einer Gravidität. Die erforderliche Drucksenkung muss graduell erfolgen, um die Blutversorgung des Fetus nicht zu gefährden [41].

Urapidil hat sich in 2 kleineren Studien als wirksam und risikolos für Mutter und Kind erwiesen [53, 54], wird aber in internationalen Leitlinien nicht erwähnt. In seltenen Fällen kann auch Na-Nitroprussid unter Beachtung der üblichen Kautelen verwendet werden [39].

Indikationen für andere, nicht Blutdruck-senkende Medikamente

Niedrig dosierte ASS (50–100 mg/d) wird bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für Präeklampsie empfohlen und sollte ab der 12. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt gegeben werden. Es reduziert die Häufigkeit von Präeklampsie, intrauteriner Wachstumsverzögerung und Frühgeburt [55]. Tägliche Zugabe von mindestens 1 bis 2 g Ca reduziert bei Mangelzuständen (Entwicklungsländern) die Häufigkeit von Hypertonie und Präeklampsie [56], ist in Europa aber nicht erforderlich. Antioxidantien (Vitamin C und E), Fischöl und diverse Nahrungsergänzungsmittel haben keine gesicherten Effekte gezeigt, sie sind daher nicht indiziert. Steroidbehandlung ist zur Reifung der fetalen Lunge indiziert, wenn die Schwangerschaft vorzeitig beendet werden muss (< 34. Schwangerschaftswoche und Entbindung in den nächsten 7 Tagen wahrscheinlich). Intravenöses Magnesiumsulfat wird außer zur Behandlung von zerebralen Krämpfen bei Eklampsie und auch zu deren Prophylaxe bei Patientinnen mit hohem Risiko unmittelbar vor, während und wenn erforderlich nach der Entbindung empfohlen [57]. Mg-Sulfat hat keinen nennenswerten Einfluss auf den Blutdruck; ob die gleichzeitige Gabe mit Nifedipin das Risiko für Hypotonie erhöht, wird kontroversiell beurteilt.

Post-Partum

Nach der Entbindung sollte auf Methyldopa wegen seiner Depressionen fördernden Nebenwirkung verzichtet werden, dafür können wieder Enalapril und Captopril eingesetzt werden [23]. Alle Antihypertensiva werden in die Muttermilch abgegeben, vor allem hoch dosiertes Propranolol und Nifedipin. Die NICE-Guidelines 2011 halten bei spärlicher Datenlage in der postpartalen Stillphase Labetalol, Captopril und Enalapril für anwendbar [23].

Langzeitfolgen

Sobald sich nach Schwangerschafts-induzierter Hypertonie der Ordinationsblutdruck im Verlauf von 6 Wochen normalisiert hat, kann die antihypertensive Therapie beendet werden. Im ABDM zeigen sich jedoch weiterhin in vielen Fällen vor allem nächtlich erhöhte Werte [25]. Der Blutdruck dieser Frauen sollte jährlich kontrolliert werden, da sie später häufiger eine behandlungspflichtige Hypertonie entwickeln.

Außerdem muss sowohl bei solchen mit wie auch ohne Präeklampsie mit signifikant vermehrtem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen (KHK, tödlicher Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, ischämischer Insult), Niereninsuffizienz und

Diabetes gerechnet werden [58]. Neben einer Beratung betreffend Lebensstilmaßnahmen sind Laborkontrollen der kardiovaskulären Risikofaktoren in etwa 3–5-jährlichen Intervallen angezeigt.

Kinder, die im Rahmen einer Präeklampsie geboren wurden, weisen von Jugend an eine Neigung zu erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren auf und sollten entsprechend beraten und überwacht werden.

Fazit für die Praxis

Hypertonie in der Schwangerschaft, sei sie präexistente oder durch die Gravidität induziert, stellt besonders in Verbindung mit einer Präeklampsie ein erhöhtes Risiko für Mutter und Kind dar. Die Blutdruckmessung sollte unter sorgfältiger Einhaltung aller Standards erfolgen. Wegen der Häufigkeit einer Weißkittelhypertonie erfordern erhöhte Werte eine Absicherung durch ABDM. Blutdruckwerte über 160/110 mmHg sind generell behandlungspflichtig, in speziellen Fällen auch tiefere Werte.

Die einzige wirksame Behandlung der schweren Präeklampsie, der Eklampsie und des HELLP-Syndroms ist die Beendigung der Schwangerschaft. Unkontrollierte Hypertonie (Werte > 170/> 110 mmHg) ist eine Notfallsituation, die unmittelbare Hospitalisierung und Behandlung erfordert.

Erfolgreiches Management einer hypertonen Schwangeren setzt eine enge Kooperation zwischen geburtshilflichem Zentrum und Hochdruckspezialisten voraus. Frauen mit Schwangerschaftshypertonie haben im weiteren Leben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, ebenso ihr Kind.

Interessenkonflikt

Keiner

Literatur:

- Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med* 2009; 122: 890–5.
- Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 134.e1–8.
- Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF et al. Patterns of outpatient antihypertensive medication use during pregnancy in a medicaid population. *Hypertension* 2012; 60: 1–8.
- Wagner SJ, Barac S, Garovic VD. Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 560–6.
- James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004; 90: 1499–504.
- Brown MA, Reiter L, Smith B et al. Measuring blood pressure in pregnant women: a comparison of direct and indirect methods. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 661–7.
- Natarajan P, Shennan AH, Penny J et al. Comparison of auscultatory and oscillometric automated blood pressure monitors in the setting of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (5 Pt 1): 1203–10.
- Lo C, Taylor RS, Gamble G, McCowan L, North RA. Use of automated home blood pressure monitoring in pregnancy: is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1321–8.
- Brown MA, Buddle ML, Bennett M et al. Ambulatory blood pressure in pregnancy: comparison of the Spacelabs 90207 and Accutrack II monitors with intraarterial recordings. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 218–23.
- Slany J, Hitznerberger G, Zweiker R et al. Praktische Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) zur Arzt-, Selbst- und ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung. *J Hypertension (Austrian Journal of Hypertension)* 2008; 12 (4): 13–20.
- Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999; 282: 1447–52.

12. Halligan A, O'Brien E, O'Malley K et al. Twenty-four hour ABPM in a primigravid population. *J Hypertens* 1993; 11: 869–73.
13. Halligan AWF, Shennan A, Lambert PC, Taylor DJ, de Swiet M. Automated blood pressure measurement as a predictor of proteinuric pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 559–62.
14. Penny JA, Halligan AWF, Shennan AH et al. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 521–6.
15. Brown MA, McHugh L, Mangos G, Davis G. Automated self-initiated blood pressure or 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *BJOG* 2004; 111: 38–41.
16. Strevens H, Wide-Swensson D, Ingemarsson I. Blood pressure during pregnancy in a Swedish population; impact of parity. *Acta Obstet Gyn Scand* 2001; 80: 824–9.
17. Gaillard R, Bakker R, Willemsen SP et al. Blood pressure tracking during pregnancy and the risk of gestational hypertensive disorders: the Generation R Study. *Eur Heart J* 2011; 32: 3088–97.
18. The Task Force on the Management of Cardiovascular Disease during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011; 32: 3147–97.
19. Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Fraser A et al. Blood pressure change in normotensive, gestational hypertensive, preeclamptic, and essential hypertensive pregnancies. *Hypertension* 2012; 59: 1241–8.
20. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, et al. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 337.e1–14.
21. Martin JN, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 60.
22. Schutte JM, Steegers EAP, Schuitmaker NEW, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG* 2010; 117: 399–406.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. In: NICE CG 107. Manchester, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. Available from <http://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/guidance-hypertension-in-pregnancy-24>.
24. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2301.
25. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Experimental Pharmacol Physiol* 2014; 41: 16–21.
26. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 892–8.
27. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: IX–XIV.
28. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1–S22.
29. Magee LA, Helewa M, Moutquin J-M et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol (Canada)* 2008; 30: S1–S48. http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui206CPG0803_001.pdf.
30. WHO International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 80–3.
31. Chappell LC, Enye S, Seed P et al. Adverse Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preeclampsia in Women With Chronic Hypertension: A Prospective Study. *Hypertension* 2008; 51: 1002–9.
32. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1177–84.
33. Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 α in preeclampsia pathogenesis. *Biol Reprod* 2012; 87: 134.
34. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592e4.
35. Minakami H, Morikawa M, Yamada T et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 641–9.
36. Cifková R. Hypertension in pregnancy: recommendations for diagnosis and treatment. *European Society of Hypertension. Clinical Practice Newsletters*, update 2011; 12: no 2R.
37. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122–31.
38. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1–S22.
39. ACOG. Practice bulletin #33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–67.
40. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 242–6.
41. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelzen P. Hypertension Guideline Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Treatment of the hypertensive disorders of pregnancy. In: Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30 (3 Suppl): S1–48.
42. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD001449.
43. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD002252.
44. Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 387–94.
45. El Guindy AA, Nabhan AF. A randomized trial of tight vs. less tight control of mild essential and gestational hypertension in pregnancy. *J Perinat Med* 2008; 36: 413e18.
46. Magee LA, von Dadelzen P, Rey E et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372: 407–17.
47. Zweiker R, Slany J. Zeitgemäße Hochdruckdiagnose I: Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring. *J Hypertonie* 2012; 16: 18–24.
48. Magee LA, Abalos E, von Dadelzen P et al.; CHIPS Study Group. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 394–401.
49. Krysiak R, Samborek M, Stojko R. Primary aldosteronism in pregnancy. *Acta Clin Belg* 2012; 67: 130–4.
50. Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 831–5.
51. Vadhera RB, Simon M. Hypertensive emergencies in pregnancy. *Clin Obstet Gyn* 2014; 57: 797–805.
52. Wenzel RR, Slany J, Weber T, Zweiker R, Watschinger B. Hypertensiver Notfall – hypertensive Entgleisung (Krise). *J Hypertonie (Austrian Journal of Hypertension)* 2014; 18: 97–100.
53. Carles G, Helou J, Dallah F et al. Use of injectable urapidil in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012; 41: 645–9.
54. Wacker JR, Wagner BK, Briesse V et al. Antihypertensive therapy in patients with preeclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydropyridine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 160–5.
55. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160: 695–703.
56. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health* 2011; 11 (Suppl 3): S18.
57. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877e90.
58. Männistö T, Mendola P, Vääräsmäki M et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation* 2013; 127: 681–90.

LCZ696 als innovatives Antihypertensivum?

C. Primus, J. Auer

Kurzfassung: In vielen Fällen stellt die arterielle Hypertonie trotz des heutzutage bereits weiten Spektrums diverser Antihypertensiva weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar und zählt unglücklicherweise immer noch zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und Ursachen für die hohe und steigende kardiovaskuläre Mortalität.

LCZ 696 stellt als erster Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor in diesem Zusammenhang ein womöglich viel versprechendes, innovatives Therapeutikum in der Hypertonie dar. Durch zusätzliche Inhibierung des Abbaus von natriuretischen Peptiden vermag es die Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu ver-

stärken und durch diesen neuen Therapieansatz eine effektivere antihypertensive Wirkung zu erzielen und gleichzeitig die kardiovaskuläre, aber auch die Gesamtmortalität zu senken.

Schlüsselwörter: RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Nepilysin, natriuretische Peptide

Abstract: LCZ696 – an innovative antihypertensive drug? The treatment of arterial hypertension remains to be a challenging problem despite a variety of anti-hypertensive drugs. It continues to be one of the most important risk factors for cardiovascular mortality.

LCZ 696 is the first-in-class inhibitor of both the Angiotensin Receptor and Nepilysin and may indeed be a novel and effective drug in treating hypertension. It has the potential to enhance the suppression of the renin-angiotensin system by additionally inhibiting the depletion of natriuretic peptides. Thus, the anti-hypertensive effect may be more effective and the cardiovascular mortality as well as the overall mortality are proved to be significantly reduced. **J Hypertonie 2015; 19 (4): 114–7.**

Keywords: renin-angiotensin system, nepilysin, natriuretic peptides

■ Einleitung

Für die Therapie der arteriellen Hypertonie steht heute eine breite Auswahl verschiedenster Medikamentengruppen zur Verfügung. Dennoch zählt die Hypertonie nach wie vor zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren und stellt eine wesentliche Ursache für kardiovaskuläre Morbidität (zerebrale Insulte, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Atherosklerose) und Mortalität dar [1, 2]. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis verdoppelt sich durch Anstieg des Blutdruckes um 20 mmHg systolisch bzw. 10 mmHg diastolisch [3, 4]. Trotz Kombination mehrfacher Antihypertensiva gelingt es häufig nicht, eine adäquate Kontrolle der Hypertonie zu erreichen. Der Bedarf an innovativen, wirksamen und gut verträglichen Antihypertensiva bleibt daher bestehen, um auch schwer einstellbare oder therapieresistente Hypertonie beherrschbar zu machen und das kardiovaskuläre Risiko damit reduzieren zu können.

LCZ696 stellt als erster Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor (ARNI) ein innovatives und möglicherweise viel versprechendes Kombinationspräparat in der Therapie der Hypertonie dar. Durch zusätzliche Inhibierung des Abbaus von natriuretischen Peptiden vermag es die Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu verstärken und durch diesen neuen Therapieansatz eine effektivere antihypertensive Wirkung zu erzielen.

Dieser Beitrag soll einen aktuellen Überblick über die derzeitige Datenlage und Erkenntnisse hinsichtlich dieser Substanz bieten.

■ Substanzzusammensetzung

LCZ696 ist ein in einem Molekül vereintes Kombinationspräparat, bestehend aus dem Angiotensin-II-Rezeptor-Blo-

cker (ARB) Valsartan und dem Nepilysin-Inhibitor Sacubitril (AHU 377), der als Prodrug kovalent mit dem ARB verbunden ist. Einer der essentiellen Komplexe jenes Präparates besteht aus sechs Valsartan-Anionen, sechs Sacubitril-Anionen, 18 Natrium-Kationen und 15 Wassermolekülen, die schließlich die molekulare Formel $C_{288}H_{330}N_{36}Na_{18}O_{48} + 15H_2O$ und eine Masse von 5748,03 g/mol ergeben [5, 6].

Die Substanz ist ein weißes Pulver, das aus dünnen hexagonalen Platten besteht, in wasserlöslicher Form mit einem pH von 5 bis 7 stabil bleibt und seinen Schmelzpunkt bei 138 °C hat [6].

■ Eigenschaften – Pharmakologie

LCZ696 ist ein Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor (ARNI), der unmittelbar nach oraler Einnahme bzw. enteraler Resorption an das Enzym Nepilysin (AHU377) bindet und daraufhin rasch zu LBQ657, einem spezifischen aktiven Nepilysin-Inhibitor, und dem Angiotensin II-Rezeptor-Blocker Valsartan metabolisiert wird. Nepilysin ist eine Zink-(II)-abhängige, membrangebundene Metalloprotease, die als neutrale Endopeptidase den Abbau insbesondere der natriuretischen Hormone „Atrial Natriuretic Peptide“ (ANP) und „Brain Natriuretic Peptide“ (BNP) katalysiert. Natriuretische Peptide haben potente natriuretische und vasodilatatorische Wirkungen und werden sowohl atrial (ANP) wie auch ventrikulär (BNP) produziert und als Antwort auf linksventrikuläre Volums- und Druckbelastung, Hypertrophie und Herzinsuffizienz freigesetzt [7, 8].

Dadurch wiederum wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System schließlich antagonisiert, der Sympathikotonus konsekutiv reduziert und antiproliferative wie auch antihypertrophe Eigenschaften werden freigesetzt [9]. Natriuretische Peptide stellen in diesem Zusammenhang ein essentielles autokrines, parakrines und endokrines System dar, dessen Wirkung über Rezeptoren der Guanylylzyklase, den Second Messenger cGMP und die Proteinkinase G insbesondere kardial, vaskulär, renal und zerebral zum Tragen kommt [10].

Infolge dessen führt die Hemmung durch Nepilysin auch unabhängig von einer bestehenden Herzinsuffizienz zur Steige-

Aus der Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin, Krankenhaus „St. Josef“ Braunau, Österreich

Korrespondenzadresse: OÄ Dr. Carina Primus, Krankenhaus St. Josef, Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin, A-5280 Braunau, Ringstraße 60, E-Mail: capri-scrub@yahoo.de

Tabelle 1: Laufende Studien zu LCZ696 bei Patienten mit arterieller Hypertonie (mod. nach [23])

Studiennummer	Patientenpopulation	Kurzbeschreibung	Vergleichssubstanz
NCT01785472	Essential hypertension	Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Asian Patients With Essential Hypertension	Olmesartan
NCT01599104	Essential hypertension	Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Japanese Patients With Essential Hypertension	Olmesartan
NCT01870739	Essential hypertension	A Study to Evaluate the Effect of LCZ696 on Aortic Stiffness in Subjects With Hypertension	Olmesartan
NCT01615198	Essential hypertension	Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Elderly Patients With Essential Hypertension	Olmesartan
NCT01681576	Salt-sensitive hypertension	Assessment of LCZ696 and Valsartan in Asian Patients With Salt-sensitive Hypertension	Valsartan
NCT01256411	Essential hypertension	A Long-term (12 Months) Safety, Tolerability and Efficacy Study of LCZ696 in Patients With Essential Hypertension	–
NCT01601470	Mild-to-moderate hypertension	Evaluation of Drug-drug Interaction between LCZ696 and Sildenafil in Subjects With Mild to Moderate Hypertension	Sildenafil
NCT01353508	Hypertension; heart failure	Sodium Excretion of LCZ696 in Patients with Hypertension; Heart Failure and Healthy Volunteers	Valsartan
NCT01692301	Hypertension	Study of the Safety and Efficacy of LCZ696 on Arterial Stiffness in Elderly Patients with Hypertension	Olmesartan, Amlodipine, HCT
NCT01663233	Essential hypertension	Efficacy and Safety of LCZ696 200 mg + Amlodipine 5 mg in Comparison With Amlodipine 5 mg in Hypertensive Patients Not Responding to Amlodipine	Amlodipine
NCT01646671	Severe hypertension	Safety and Tolerability and Efficacy of LCZ696 in Japanese Severe Hypertensive Patients	–
NCT01631864	Hypertension, obesity	Evaluation of the Metabolic Effects of LCZ696 and Amlodipine in Obese Hypertensive Subjects	Amlodipine
ISRCTN11958993	Chronic kidney disease	Randomized multicentre pilot study of LCZ696 vs. Irbesartan in patients with chronic kidney disease: UK Heart And Renal Protection (HARP) III	Irbesartan

rung beider natriuretischer Peptide und wurde bzw. wird derzeit in Kombination mit Valsartan als Therapieansatz insbesondere in Hinblick auf kardiovaskuläre und renale Erkrankungen in Phase-III-Studien untersucht (u. a. PARADIGM-HF, PARAMOUNT, PARAGON). Durch diese Kombination wird auf eine mögliche Steigerung der zusätzlich RAAS-mediierten vasodilatatorischen und antiproliferativen Effekte gesetzt [10].

■ Indikationen

Hypertonie

Eine randomisierte, doppelblinde Studie aus dem Jahre 2010 mit 1328 Teilnehmern mit milder, aber auch moderater Hypertonie ergab eine signifikant effektivere Reduktion des mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckes in Ruhe durch 200 bzw. 400 mg LCZ696 als bei Patienten, die lediglich Valsartan oder Sacubitril erhielten [11].

Hierbei wurden, der Pharmakokinetik und -dynamik entsprechend, LCZ696 und Valsartan paarweise miteinander verglichen: 100 mg LCZ696 vs. 80 mg Valsartan, 200 mg vs. 160 mg und 400 mg vs. 320 mg. Die signifikante Überlegenheit von LCZ696 in der Dosierung von 200 mg verglichen mit 160 mg Valsartan (-2,97 mmHg, 95 % CI -4,88 vs. -1,07, $p = 0,0023$ den mittl. diastolischen Blutdruck in Ruhe betreffend;

-5,28 mmHg, 95 % CI -8,28 vs. -2,28 mittl. systolischer Blutdruck), aber auch von 400 mg LCZ696 verglichen mit 320 mg Valsartan (-2,71 mmHg, 95 % CI -4,61 vs. -0,80, $p = 0,0055$ mittl. diastolischer Blutdruck; -6,01 mmHg, 95 % CI -9,01 vs. -3,02 mittl. systol. Blutdruck) konnte damit bewiesen werden.

Die Analyse ambulant gemessener Blutdruckwerte von 420 Patienten ergab zwar keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des diastolischen Blutdruckes, viel mehr aber auch hier eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdruckes [12].

Des Weiteren konnte eine in Asien rezent durchgeführte, doppelblinde, multizentrische Studie an 266 Personen im Vergleich mit Amlodipin einen signifikant stärkeren antihypertensiven Effekt durch zusätzliche Gabe von LCZ696 zeigen (durchschnittl. Blutdrucksenkung -13,1 mmHg im Vergleich zur Monotherapie mittels Amlodipin; $p < 0,001$) [13].

Eine sehr effektive antiypertensive Wirkung konnte bei Patienten im Alter über 65 Jahren und bei schwerer Hypertonie in weiteren, allerdings kleinen Studien dokumentiert werden [14, 15].

Die Daten bisher durchgeführter Studien (Tabelle 1) zeigen somit eine sehr gute antihypertensive Wirkung von LCZ696

verglichen mit einem ARB alleine bzw. mit einem Ca^{2+} -Kanalblocker. Es sind allerdings noch weitere größere Studien zur Dokumentation von Effektivität und Verträglichkeit zu fordern.

■ LCZ696 bei Herzinsuffizienz

Die bislang beste Evidenzlage bzgl. des therapeutischen Einsatzes von LCZ696 bietet allerdings die PARADIGM-HF-Studie, die größte, die bisher hinsichtlich Herzinsuffizienz durchgeführt wurde. Hierbei konnten 10.521 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) und reduzierter Linksventrikelfunktion ($\text{EF} \leq 35\%$) eingeschlossen werden, die doppelblind randomisiert entweder 200 mg LCZ696 oder Enalapril für drei Jahre erhielten. Die Studie musste allerdings vorzeitig nach einem medianen Follow-up von 27 Monaten beendet werden, da die Überlegenheit von LCZ696 dermaßen überragend war. Die Einnahme von LCZ696 erbrachte nicht nur eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität der Patienten, sondern es konnten auch die Hospitalisierungsrate, die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität signifikant reduziert werden [1, 16].

Der primäre Endpunkt im Sinne einer erneuten Hospitalisierung bzw. eines kardiovaskulär bedingten Todes trat bei 914 Patienten (21,8 %) der LCZ696- und bei 1117 (26,5 %) der Enalaprilgruppe ein, Risikoverhältnis (HR) 0,80, $p < 0,001$. Das Risiko für eine Spitaleinweisung sank in der LCZ696-Gruppe um 21 % ($p < 0,001$).

■ LCZ696-Dosierung

Die minimal effektive Dosis von LCZ696 zur Senkung des Blutdruckes liegt bei 100 mg, während eine Dosis von 400 mg täglich in den klinischen Studien den stärksten antihypertensiven Effekt gezeigt hat [11].

Es zeigt sich eine dosisabhängige Steigerung des cGMP, der Reninaktivität und auch des Angiotensins II; eine Dosierung von 200 bis 400 mg LCZ696 erzielt eine nahezu 90 %ige Inhibierung von Neprilysin [17].

■ Unerwünschte Wirkungen – Anwendungsbeschränkungen

Übliche Nebenwirkungen dieses Kombinationspräparates belaufen sich unter anderem auf jenen bekannten der ARB. Neben Husten, Hyperkaliämie und renaler Dysfunktion kam es in den bisher durchgeführten Studien am häufigsten zu Hypotension: 12 % der Studienpatienten beendeten ihre Teilnahme aufgrund dieser Nebenwirkungen. Verglichen mit Patienten, die lediglich einen ACE-Hemmer verabreicht bekamen, war eine Verschlechterung der renalen Funktion jedoch signifikant weniger häufig bei jenen, die mit LCZ696 therapiert wurden ($p = 0,007$); ebenso war das Auftreten einer Hyperkaliämie signifikant seltener ($p = 0,007$). Bezüglich der aus Studien von Vorläufer-Präparaten wie Omapatrilat gefürchteten Nebenwirkung eines Angioödems fand sich kein wesentlicher Unterschied, verglichen mit dem ACE-Hemmer Enalapril ($p = 0,19$) [1].

In Anbetracht seiner vielseitigen Wirkung sind Aspekte wie die metabolischen und zerebralen Wirkmechanismen von Neprilysin nicht außer Acht zu lassen. Während es zwar durch Abspaltung von Triacylglycerol in Adipozyten und Freisetzung freier Fettsäuren zur vermehrten Aufnahme dieser im Herzen wie auch in der Skelettmuskulatur kommt und damit eine Verbesserung der oxidativen Kapazität, Insulinsensitivität und der Energiebereitstellung sichergestellt ist [18], wird eine zunehmende Kachexie durch die Lipidmobilisation in der Skelettmuskulatur befürchtet.

Außerdem ist Neprilysin im enzymatischen Abbau von Amyloid β -Peptid involviert, wodurch es zu dessen Akkumulation im Zentralnervensystem kommen kann. Amyloid β -Peptid wird mit der Entstehung von Mb. Alzheimer in Verbindung gebracht [19–21]. Inwiefern LCZ696 tatsächlich die Blut-Hirnschranke überschreitet, ist bislang ungeklärt. Jedenfalls ist eine solche mögliche Nebenwirkung gerade in der Therapie hypertensiver Patienten nicht zuletzt aufgrund einer zu erwartenden langen Behandlungsdauer wesentlich [22].

■ Stellenwert – fachliche Bewertung

Gerade die Hypertonie wie auch die Herzinsuffizienz stellen weiterhin eine nicht nur ökonomisch-finanzielle, sondern auch eine immer noch große therapeutische Herausforderung dar. Auch wenn es keine ursächliche bzw. kurative Therapie darstellt, mag LCZ 696 tatsächlich ein viel versprechendes, innovatives Therapeutikum in diesem Zusammenhang darstellen.

Hinsichtlich des Einsatzes als Antihypertensivum jedoch ist die Datenlage bislang noch nicht ausreichend gesichert. Durch den medikamentösen Ansatz an den vielseitig positiv wirksamen natriuretischen Peptiden dürfte durchaus eine neue Möglichkeit der Therapie des Hypertonus durch zusätzliche Steigerung der Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems gelungen sein. Doch inwieweit der therapeutische Einsatz jenes Kombinationspräparates tatsächlich möglich ist, bleibt bis dato unsicher. Das Nebenwirkungsprofil ist bislang noch nicht völlig geklärt, auch wenn beispielsweise die Rate an konsekutiver renaler Dysfunktion niedriger zu sein scheint als beim alleinigen Einsatz eines ARB. Auch der Einsatz von LCZ 696 bei schwerem Hypertonus bzw. älterem – ergo auch meist multimorbidem – Patientenkollektiv in diesem Zusammenhang erfordert noch weitere große, valide Studien.

Die Senkung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität jedoch ist zureichend gesichert, weshalb LCZ 696, von seinen anderen vielseitig positiven Effekten abgesehen, ein durchaus viel versprechendes, innovatives Therapeutikum sowohl in der Herzinsuffizienz wie auch in der Hypertonie darstellt.

■ Interessenkonflikt

Keiner

Literatur:

1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics. 2015 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29–322.

3. U.S. Food and Drug Administration. Priority Review. <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405405.htm>. Updated September 15, 2014. [Accessed January 27, 2015.]
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240–e327.
5. Monge M, Lorthioir A, Bobrie G, Azizi M. New drug therapies interfering with the renin-angiotensin-aldosterone system for resistant hypertension. *J Renin-Angiotens-Aldoster Sys* 2013; 14: 285.
6. Feng L et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters* 2012; 53: 275–6.
7. Yoshimura M, Yasue H, Morita E et al. Hemodynamic renal and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581–8.
8. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1–11.
9. Pandey KN. Emerging roles of natriuretic peptides and their receptors in pathophysiology of hypertension and cardiovascular hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 210–26.
10. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 594–605.
11. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Bloodpressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375: 1255–66.
12. Ruilope LM, Izzo Jr JL, Conde LG, et al. Efficacy of LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI), in subjects with grade 2 hypertension. *Eur Heart J* 2014; 35 (Abstract Supplement): 65.
13. Wang K, Yukisada A, Sibulo K, Hafeez Y, Zhang JJ. Efficacy and safety of LCZ696 add-on to amlodipine in patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *Eur Heart J* 2014; 35 (Abstract Supplement): 64.
14. Kario K, Tamaki Y, Kim H. LCZ696, a novel angiotensin receptor neprilysin inhibitor: the first trial in patients with severe hypertension. *J Hypertens* 2014; 32 (e-Supplement 1).
15. Izzo Jr JL, Ruilope LM, Conde L. Comparative efficacy of valsartan and LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI), in hypertensive individuals over age 65. *J Hypertens* 2014; 32 (e-supplement 1).
16. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Committees and Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to 18 angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1062–73.
17. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI). *Clin Pharmacol* 2010; 50: 401–14.
18. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H358–H368.
19. Birkenfeld AL, Adams F, Schroeder C, Engeli S, Jordan J. Metabolic actions could confound advantageous effects of combined angiotensin II receptor and neprilysin inhibition. *Hypertension* 2011; 57: e4–e5.
20. Inhibiting Neprilysin is good for the Heart: What About the Brain? <http://www.alzforum.org>
21. Nalivaeva NN, Belyaev ND, Zhuravin IA, Turner AJ. The Alzheimer's amyloid degrading peptidase, neprilysin: can we control it? *Int J Alzheimers Dis* 2012; 383796.
22. Katsi V, Skalis G, Pavlidis AN, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696: A novel targeted therapy for arterial hypertension? *Eur Heart J* 2015; [Access published July 8, 2015.]

Dr. med. Carina Primus

Geboren 1983 in Wien. Studium an der Medizinischen Universität Wien (MUW) 2001–2007 (MCW 150 Medizin Curriculum Wien). 2008 Turnusarztausbildung im Klinikum Wels. Lehre am Institut für Physiologie (MUW) 2008–2009. Ausbildung zur Fachärztin für Innere Medizin im KH Braunau-Simbach 2009–2013. Notarztausbildung 2013. Oberärztin an der kardiologischen Abteilung im KH Braunau seit 2014.





Durch meine Brille Diät: DASH, mediterran oder lieber Austern?

J. Slany

Blutdrucksenkung ohne Chemie verlangen viele Patienten. Keine Chemie von der Pharmaindustrie, versteht sich; die aus Pflanzen, vorausgesetzt Bio, ist in Ordnung. Kein Problem für uns Ärzte. Blutdrucksenkende Naturstoffe gibt es mehr, als ein durchschnittlicher Bioladen anbieten kann. Geprüft und publiziert sind unter vielen anderen: Paradeiser, roter Rübensaft, roter Traubensaft (natur oder vinifiziert), Granatapfel(saft), Soja, Kakao, grüner Tee, Hibiskustee, Sesam(öl), Preiselbeeren, Kiwis, Rosinen, Müsli, Nüsse, Fischöl, fast alle Gemüsearten, Ajurvedakräuter Nahezu alle senken außerdem Blutfette und Entzündungsparameter und wirken als segensreiche Antioxidantien.

Die additive Einnahme von Selen- und Zinkkapseln, Kalziumtabletten, Ginsengextrakt, Quinoa, Chiasamen oder anderen lebensrettenden Nahrungsergänzungsmitteln bringt uns an den Rand der Unsterblichkeit. Kein Wunder, dass unsere Guidelines zur Therapie und Vorbeugung von Hypertonie Diät in allen Blutdruck- und somit Lebensstadien empfehlen. Zumal diese neben dem Blutdruck kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignome, Demenz, Depression, Osteoporose etc. ebenfalls günstig beeinflussen. Vermutlich die am häufigsten zitierte ist die „Dietary Approaches to Stop Hypertension“, bekannt als DASH-Diät. Funktioniert bestens in Kurzzeitstudien. Besonders wenn sie bei afroamerikanischen Hypertonikern angewendet wird. Funktioniert weniger in Langzeitbeobachtungen an Weißen. Eine sich über 13 Jahre erstreckende Studie aus Framingham konnte ebenso wenig einen Einfluss einer DASH-Diät auf das Neuauftreten einer Hypertonie zeigen wie die Iowa Women's Health Study (n > 20.000), die wenig überraschend auch keine Abnahme der kardiovaskulären Mortalität zeigte.

Kein Problem. Um Eckhäuser besser wirkt eine mediterrane Kost, besonders wenn sie mit viel Olivenöl oder Nüssen angereichert ist. Das wurde 2013 in der spanischen PREDIMED-Studie im renommierten NEJM publiziert. Signifikante Senkung der kardiovaskulären Ereignisse schon nach knapp 5 Jahren um etwa 30 % gegenüber den Kontrollköstlern war willkommener Anlass zu vorzeitigem Studienabbruch. Der Nutzen beruhte ausschließlich auf einer Reduktion von Schlaganfällen (Definition nicht publiziert, daher $\pm$ TIAs?). Was macht's, dass kardiale Ereignisse, kardiovaskuläre und gesamte Mortalität nicht signifikant gesenkt wurden? Aber was sonst noch alles günstig beeinflusst wurde! Metabolisches Syndrom und Diabetes seltener, weniger diabetische Retinopathien, weniger kognitiver Abbau und weniger Depressionen und Angstzustände, selbstverständlich Senkung von Blutdruck, LDL- und Gesamtcholesterin, von Entzündungsparametern sowie Markern einer Herzinsuffizienz. Wem das noch nicht reicht: Auch die Inzidenz von Mammakarzinom und von

Vorhofflimmern wurde reduziert. Wurde zusätzlich zur Studiendiät auch die tägliche Natriumzufuhr unter 2300 mg gesenkt, konnte sogar die Gesamtmortalität signifikant reduziert werden. Ähnlich war der Benefit durch Verzehr großer Mengen an Faserstoffen und an Obst. Reichlicher Faserverzehr senkte nebenbei auch die Rate an chronischen Nierenerkrankungen. Ab 250 g pro Woche reduziert Gazpacho – die köstliche kalte Suppe für Hundstage – zusätzlich Blutdruck und Inzidenz einer Hypertonie. Oh, und die Nusszulagen: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Krebsmortalität gesenkt! Insgesamt listet Pubmed 142 Ausquetschungen der Studiendaten, Subanalysen und Kommentare. Durchgehend publiziert in international renommierten Zeitschriften. Kommt Ihnen etwas Spanisch vor? Industrieinfluss bei einer staatlich unterstützten Studie unwahrscheinlich? Wer weiß? Immerhin ist Spanien Großproduzent von Olivenöl und Mandeln. Übergewicht? Konnte leider nicht beeinflusst werden.

Schade, dass derzeit Senkung von Blutdruck und kardiovaskulären Ereignissen von Austern noch nicht untersucht ist; das kommt hoffentlich bald. Eben haben Psychiater der Columbia University, New York, entdeckt, dass frische Austern reinste Hirnnahrung sind und vermutlich zusammen mit anderen Schalentieren für die Evolution des Gehirns unserer Vorfahren maßgeblich waren. Als älterer Mensch mit Angst vor Alzheimer werde ich unverzüglich einen Selbstversuch starten, selbst wenn es sich unvorteilhaft aufs Haushaltsbudget auswirken sollte. Wer weiß – vielleicht sind Austern demnächst auf Kasse zu bekommen.

Falls Sie noch immer an andere Diäten als FDH (Friss die Hälfte, aber das lass dir schmecken!) glauben, empfehle ich Ihnen das Buch von Nina Teicholz: „The big fat surprise“, Untertitel: „Why butter, meat, and cheese belong in a healthy diet“, oder ihre rezente harsche Kritik an den US Dietary Guidelines 2015 [BMJ 2015; 351: h4962, doi: 10.1136/bmj.h4962] oder den Übersichtsartikel von Richard Smith [BMJ 2014; 349: g7654, doi: 10.1136/bmj.g7654]. Die seit Jahrzehnten festgeschriebene Diät Empfehlung zur Vorbeugung von Herz-Kreislaufkrankungen durch fettarme Kost begünstigt durch vermehrte Zufuhr von Kohlenhydraten Fettsucht und Diabetes und scheint ebenso problematisch wie die wissenschaftlich dürftig abgesicherte Reduktion von ungesättigten Fettsäuren.

Eine Kernweisheit hat Nancy Harmon Jenkins, Autorin eines Kochbuches über Mediterrane Kost, formuliert: Die Welt der Nahrungsmittel (und ihrer Ergänzungsmittel) ist besonders anfällig für Missbrauch, weil so viel Geld damit umgesetzt wird und die Meinungsäußerungen von Experten maßgeblich sind. Um nicht missverstanden zu werden: Selbstverständlich

halte ich Diäten für gewisse Stoffwechsel- und Darmerkrankungen für vorteilhaft. Möglicherweise sind auch mediterrane Kost & Co für Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko nützlich, doch die Evidenz ist dünn.

Also, liebe Leserinnen und Leser: Lassen Sie sich Ihren Schweinsbraten oder Ihr Müsli schmecken und seien Sie nicht

zu streng zu Ihren Patienten – Diättempfehlungen beruhen auf dünnen Suppen.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Slany

A-1090 Wien, Mariannengasse 21

E-Mail: joerg@slany.org

Ceolat®

Metoclopramid



Jetzt: 150 ml

**GRÜNE
BOX**

**Die Flüssigformulierung bei Übelkeit
in der 1 mg/ml Konzentration**

Servus Österreich!

GEROT LANNACH

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

Bei der **Jahrestagung** der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie 2015 in **Alpbach** wurde Herr Universitäts-Professor Dr. Jörg Slany aufgrund seiner langjährigen Verdienste um die ÖGH und das Journal für Hypertonie einstimmig zum Ehrenpräsidenten der Gesellschaft gewählt. Wir gratulieren herzlich!!

Empfänger des diesjährigen mit € 10.000 dotierten Werner-Klein-Forschungsstipendiums ist Johannes Kovarik für das Projekt „Diabetes-Associated Changes In Human Renal Renin-Angiotensin System“ (Abstract siehe Seite 121). Weiters konnte das Hochdruckdiplom an folgende Kollegen/innen überreicht werden:

Dr. Emanuel Zitt

OA Dr. Christoph Mayr

OÄ Dr. Hannelore Sprenger-Mähr

OA Dr. Richard Kogler

Dr. Manfred Lettmayer

Die **Jahrestagung 2016** findet am 18. und 19. November 2016 in Wien, Schloss Wilhelminenberg, statt. Organisation: Doz. Thomas Weiss und Prof. Dr. Kurt Huber, Wien.

Der 2. **Fortgeschrittenen-Kurs** für Hypertensiologie findet am 11. und 12. März 2016 in Saalfelden statt. Der Nachweis der Teilnahme stellt einen wesentlichen Baustein zum Erwerb des Hochdruckdiploms dar. Bevorzugt geeignet für Absolventinnen und Absolventen des Basiskurses. Frühmelderbonus bei Anmeldung vor dem 30.11.2015. Organisation: Prim. Doz. Dr. Rene Wenzel. Infos unter <http://www.hochdruckliga.at/index.php/2011-11-18-12-20-47/fortgeschrittenenkurse-oegh>

Basiskurs 22. und 23. April 2016 in Attersee, Organisation Doz. Thomas Weber.



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

■ Summer School of the European Society of Hypertension (ESH) 2015

G. Beilhack, S. Perl

Im September dieses Jahres fand die Summer School der ESH im Schloß Hernstein (Niederösterreich) unter der Leitung von Prof. Bruno Watschinger (Wien) und Prof. Renata Cífková (Prag) statt. Für eine Woche trafen sich insgesamt 63 hochmotivierte junge Ärzte und Forscher aus 34 verschiedenen Ländern, die zum Teil sogar aus Argentinien, Irak, Israel und Tunesien anreisten. Alle arbeiten und forschen regelmäßig auf dem Gebiet der arteriellen Hypertonie.

Das dichte wissenschaftliche Programm bestand aus hervorragenden Vorträgen von führenden europäischen Hypertensiologen, beginnend mit einer Übersicht über die neuen ESH-, ISH- und JCN-8-Guidelines (A. Zanchetti, Mailand), über die Epidemiologie der Hypertonie (R. Cífková), über die korrekte Blutdruckmessung (G. Parati, Mailand) sowie die Genetik des Herz-Kreislaufsystems (A. Dominiczak, UK). Österreichische Beiträge fanden großen Anklang bei den internationalen Teilnehmern: über die Mikroalbuminurie und Nierenfunktion bei Bluthochdruck (Prof. B. Watschinger), Patientenschulung (Prof. R. Zweiker), Nieren-

arterienstenose (Prof. G. Mayer), Endokrinologie (Prof. S. Pilz), medizinische Statistik (Prof. R. Oberbauer), arterielle Gefäßveränderungen (Prof. T. Weber), Herzinsuffizienz (Prof. J. Auer), Rhythmusstörungen (Prof. M. Hirschl) und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Prof. M. Sae-mann). Die Präsentation über „Early Vascular Aging“ von Prof. Nilsson (Malmö) wurde mit großem Interesse aufgenommen und verdeutlichte das bekannte Zitat des englischen Arztes Thomas Sydenham: „A man is as old as his arteries“ (17. Jahrhundert). Ebenso begeisterten exzellente praxisorientierte Präsentationen, wie z. B. die Behandlung des Bluthochdrucks in der Schwangerschaft (Prof. R. Cífková), aber auch die Erfolgsgeschichte von Prof. Jelaković (Zagreb), der maßgeblich an der Aufklärung der Balkan-Nephropathie beteiligt war.

Die Summer School war auch eine Gelegenheit für jeden einzelnen Teilnehmer, seine Forschungsarbeit in kurzen Vorträgen oder als Poster zu präsentieren, mit Kollegen zu diskutieren, neue Ideen auszutauschen, mögliche gemeinsame Projekte ins Leben zu rufen und langfristige Kontakte zu knüpfen. Insgesamt war die Summer School 2015 ein großer Erfolg (ebenso wie der Besuch beim Heurigen in Gumpoldskirchen und ein Nachmittag in Wien) und wird allen Teilnehmern sicher noch lange in guter Erinnerung bleiben.

■ Veränderungen des humanen intra-renalen Renin-Angiotensin-Systems durch Diabetes mellitus

J. Kovarik

Die Renin-Angiotensin-System- (RAS-) Blockade wird erfolgreich zur Progressionsverzögerung bei chronischer Niereninsuffizienz (CNI) eingesetzt. Neben antihypertensiven und antiproteinurischen Eigenschaften ist die Verminderung der vasokonstriktiven, natriumrückresorbierenden und proinflammatorischen Effekte des klassischen RAS-Effektors, Angiotensin II (Ang II), Ziel der RAS-Blockade. Nichtsdestotrotz schreitet die CNI in den meisten Patienten trotz RAS-Blockade bis zur terminalen Niereninsuffizienz weiter fort.

Seit Jahrzehnten werden Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE-) Inhibitoren (ACEi) klinisch verwendet, um die organständige Ang-II-Konzentration zu senken. Innerhalb der letzten Jahre wurden schrittweise neue Enzyme und Effektoren entdeckt, wobei Neprilysin (NEP), ACE2 und Ang 1–7 als protektive oder Ang II-antagonisierende Komponenten des RAS angesehen werden. Zusätzlich zum systemischen RAS wird ein lokales, organspezifisches RAS beschrieben, jedoch ist über mögliche Veränderungen dieses lokalen RAS im Rahmen verschiedener Nierenerkrankungen im Detail bislang noch wenig bekannt.

Im Rahmen dieser Studie werden wir die lokale Regulation des RAS in Nierenbiopsien von Patienten mit bioptisch gesicherter diabetischer Nephropathie (DN) mittels einer ultrasensiblen, auf Massenspektrometrie basierenden Methode untersuchen. Die Hauptzielgrößen sind die Formation von Ang II und Ang 1–7 aus dem Gewebe. Die Haupthypothese ist, dass die Ang-II-Generation im Nierengewebe einem höheren ACE-unabhängigen Teil im Vergleich zu gesunden Nieren unterliegt. Als weitere Fragestellung wird die Ang 1–7-Formation untersucht, speziell der Anteil von NEP. Als letzte Fragestellung wird der Einfluss der Qualität der RAS-Blockade durch ACEi oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker auf die ACE-unabhängige Ang-II-Bildung untersucht.

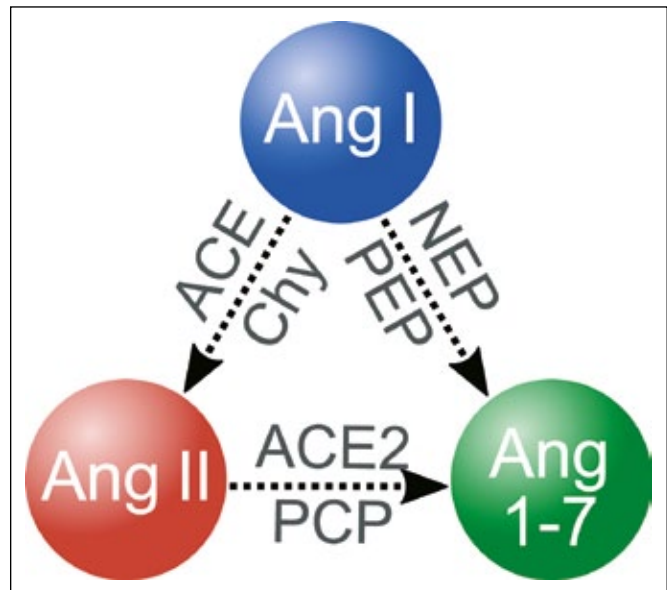


Abbildung 1: Zentrale Angiotensine und ihre schneidenden Enzyme.

(Ang – Angiotensin; ACE – Angiotensin-Converting Enzyme; ACE2 – Angiotensin-Converting Enzyme2; Chy – Chymase; NEP – Neprilysin; PEP – Prolylendopeptidase; PCP – Prolylcarboxypeptidase)

Dieses Projekt soll neue Einsichten in die intrarenalen Diabetes-assoziierten Veränderungen des RAS bringen, um die Implikation des RAS in der Pathogenese der DN besser zu verstehen und damit künftig eine verbesserte individualisierte RAS-Blockade in Patienten mit DN zu ermöglichen, um letztlich die Progression der Nierenerkrankung effizient zu verhindern.

Korrespondenzadresse:

Dr. Johannes Kovarik, PhD

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Klin. Abteilung für Nephrologie und Dialyse

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-mail: johannes.kovarik@meduniwien.ac.at

Hypertension News-Screen

T. Weber

■ Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis

Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van de Bogaard B et al. *Hypertension* 2015; 65: 1033–40.

Abstract

Thiazide diuretics are recommended as first-line therapy for hypertension and are among the most commonly prescribed drugs worldwide. According to their molecular structure, thiazide diuretics can be divided in thiazide-type (TT) and thiazide-like (TL) diuretics. TL diuretics have a longer elimination half-life compared with TT diuretics and have been shown to exert additional pharmacological effects, which may differently affect cardiovascular risk.

In this meta-analysis, we compared the effects of TT and TL diuretics on cardiovascular events and mortality. Randomized, controlled studies in adult hypertensive patients that compared TT or TL diuretics with placebo or antihypertensive drugs and had ≥ 1 year follow-up were included. Primary outcome was cardiovascular events; secondary outcomes included coronary events, heart failure, cerebrovascular events, and all-cause mortality. Meta-regression analysis was used to identify confounders and correct for the achieved blood pressure reductions.

Twenty-one studies with > 480 000 patient-years were included. Outcomes were not affected by heterogeneity in age, sex, and ethnicity among included studies, whereas larger blood pressure reductions were significantly associated with increased risk reductions for all outcomes ($p < 0.001$). Corrected for differences in office blood pressure reductions among trials, TL diuretics resulted in a 12% additional risk reduction for cardiovascular events ($p = 0.049$) and a 21% additional risk reduction for heart failure ($p = 0.023$) when compared with TT diuretics. The incidence of adverse events was comparable among TT, TL diuretics, and other antihypertensive therapy.

Our data suggest that the best available evidence seems to favor TL diuretics as the drug of choice when thiazide treatment is considered for hypertension.

Thiazide und Thiazid-ähnliche Diuretika – gibt es Unterschiede in der kardiovaskulären Prävention bei Hypertonie?

Thiazide (TH: Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Trichlormethiazid, Bendroflumethiazid, Bendrofluazid) und Thiazid-ähnliche Diuretika (TÄ: Indapamid, Chlorthalidon) werden als Antihypertensiva der ersten Wahl breit eingesetzt. In Ös-

terreich sind laut einer Austria-Codex-Recherche des Verfassers dieses Kommentars von den TH Hydrochlorothiazid in zahlreichen Kombinationspräparaten sowie von den TÄ Indapamid und Chlorthalidon als Monosubstanzen und in Kombinationspräparaten erhältlich.

Aufgrund ihrer besseren pharmakokinetischen Eigenschaften und möglicherweise auch aufgrund zusätzlicher gefäßprotektiver Wirkungen sind TÄ möglicherweise den TH überlegen. Dies wurde in der vorliegenden Meta-Analyse untersucht, wobei aufgrund der unterschiedlichen Äquivalenzdosen die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse mit der erzielten Blutdrucksenkung verglichen wurde. Direktvergleiche zwischen beiden Diuretika-Gruppen mit kardiovaskulären Endpunkten existieren leider nicht, so dass lediglich Studien mit TH oder TÄ versus Placebo oder versus andere Antihypertensiva gegenübergestellt werden konnten, dies allerdings in einer großen Analyse, die 480.000 Patientenjahre umfasst.

Zu den Ergebnissen: Im Vergleich zu Placebo führten sowohl TH als auch TÄ zu einer Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse, wobei TÄ zusätzlich auch koronare Ereignisse und die Gesamtsterblichkeit positiv beeinflussen konnten. In den Studien zum Vergleich mit anderen Antihypertensiva-Klassen waren die Ergebnisse mit TH neutral, während TÄ positive Effekte auf das Auftreten verschiedener kardiovaskulärer Endpunkte zeigten. In einer Meta-Regression war eine stärkere Blutdrucksenkung durch TH / TÄ im Vergleich zu Placebo mit einer besseren Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, Gesamtsterblichkeit) verbunden. Bei gleicher Blutdrucksenkung führten TÄ zu einer besseren Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen und Herzinsuffizienz als TH. Die Ergebnisse sind konsistent mit einer früheren Meta-Analyse, die Hydrochlorothiazid mit Chlorthalidon verglichen hat.

Wie kann man sich die Ergebnisse erklären?

TH – insbesondere Hydrochlorothiazid – haben eine kürzere Halbwertszeit als TÄ. Bei gleicher Senkung des Office-Blutdrucks durch beide Medikamentengruppen wird der 24-Stunden-Blutdruck durch TÄ besser normalisiert – ein Effekt, der bei alleiniger Office-Blutdruckmessung (wie in den großen Studien früher üblich) übersehen wird. Hier bestätigt sich wieder einmal die von der Österreichischen Hochdruckliga seit langem betonte Notwendigkeit der „out-of-office“-Blutdruckmessung! Zusätzliche Effekte zugunsten der TÄ dürften eine bessere Natriurese durch die längere Halbwertszeit sowie eine bessere Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit im Vergleich zu TH sein. Das Nebenwirkungsprofil beider Gruppen scheint bei äquipotenter Dosierung ähnlich zu sein.

Mit der Einschränkung, dass echte randomisierte Vergleichsdaten fehlen, spricht die vorgelegte Metaanalyse dafür, dass die Thiazid-ähnlichen Diuretika Chlorthalidon und Indapamid den „echten“ Thiaziddiuretika in der Verhinderung klinisch relevanter kardiovaskulärer Ereignisse überlegen sein könnten.

Korrespondenzadresse:

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

J. Slany

■ Optimal home SBP targets for preventing the progression of diabetic nephropathy in patients with type-2 diabetes mellitus

Ushigome E, Hamaguchi M, Matsumoto S, Oyabu C et al. *J Hypertens* 2015; 33 (9): 1853–9.

Abstract

Objectives: Home blood pressure control can reduce the risk of increased urinary albumin excretion in patients with diabetes mellitus. However, the optimal home blood pressure targets to prevent the onset or progression of diabetic nephropathy are not well defined.

Methods: We performed a retrospective cohort study of 851 patients with type 2 diabetes mellitus. Logistic regression models were used to evaluate the correlations of home SBP levels with progression of diabetic nephropathy.

Results: During the follow-up of 2 years, 86 patients had progression of diabetic nephropathy. Adjusted odds ratios (95% confidence interval) for progression of diabetic nephropathy in patients with morning SBP of 120–129 mmHg [2.725 (1.074–6.917), $p = 0.035$], 130–139 mmHg [3.703 (1.519–9.031), $p = 0.004$] and in those with morning SBP equal or more than 140 mmHg [2.994 (1.182–7.581), $p = 0.021$] were significantly higher than that in those with morning SBP less than 120 mmHg in multiple logistic analyses.

Conclusion: The preferable morning SBP targets might be less than 120 mmHg for preventing the onset or progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Optimaler systolischer Blutdruck bei Selbstmessung für Patienten mit Typ-2-Diabetes

Nachteil der Selbstmessung ist, dass es für viele Patientenkollektive noch keine verlässlichen Zielwerte gibt, um Folgeerkrankungen zu vermeiden. In der vorliegenden Studie versuchten die Autoren herauszufinden, welches der optimale selbstgemessene systolische Blutdruck bei älteren Typ-2-Diabetikern (mittleres Alter 65 Jahre, Diabetesdauer $12,1 \pm 9,6$ Jahre, HbA1c 7,2) ist, um das Neuauftreten oder eine Verschlechterung einer diabetischen Nephropathie zu verhindern. Die Selbstmessung erfolgte mit einem Omron-Gerät mit automatischer Datenspeicherung, 14 Tage hindurch 3-mal täglich morgens und abends, jeweils nach 5-minütigem Sitzen; daraus wurden Mittelwerte berechnet. Die mittleren selbstgemessenen Blutdruckwerte der Kohorte betrugen morgens $131,3/73,8$ und abends $127,0/68,6$ mmHg. Als offenbar aussagekräftigster Prognoseparameter stellte sich der morgens gemessene

systolische Blutdruck heraus. Patienten mit einem Morgenblutdruck unter 120 mmHg wiesen im Verlauf von 2 Jahren ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entwicklung oder Verschlechterung einer Nephropathie (= einer De-novo-Albuminurie oder Übergang zu einer höhergradigen Albuminurie) auf, als solche mit 120–129 bzw. 130–139 oder > 140 mmHg; dies galt sowohl für Patienten unter als auch über 65 Jahre.

Die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen war sehr gering und bei Patienten mit unter 120 mmHg mit 0,7 % nominell geringer als bei jenen mit über 120 mmHg (1,8 %). In einer Subanalyse der HOMED-BP-Studie an 475 Diabetikern zeigte sich in ähnlicher Weise das kardiovaskuläre Risiko bei einer Blutdruckeinstellung unter 125/75 signifikant tiefer als bei über 125/75 mmHg. In der vorliegenden Studie war die adjustierte OR für Nephropathie für Patienten mit 120–124 mmHg systolischen Morgendruck gegenüber solchen unter 120 mit 2,7 erhöht, wenngleich statistisch nicht signifikant. Somit scheint der optimale selbst gemessene Blutdruck bei Diabetikern möglicherweise noch tiefer zu liegen als der mit 125/75 mmHg in den Empfehlungen der Japanischen Hochdruckgesellschaft aus 2014 angegeben.

Die Stärke der Studie ist die sehr sorgfältige Messung des Blutdrucks zu Hause mit maschineller Speicherung der Werte. Schwäche ist die relativ geringe Zahl der Patienten, die kurze Beobachtungszeit und die dementsprechend geringe Zahl an Endpunkten. Ein weiterer Nachteil ist die einmalige Blutdruckserie zu Beginn der Studie. Über die subjektive Verträglichkeit der tiefen Blutdruckeinstellung und allfällige Nebenwirkungen (etwa Taumeligkeit, Stürze etc.) wird nicht berichtet. Ein auffälliger Unterschied der japanischen Diabetes-Patienten gegenüber europäischen ist ihr mit 23,8 vergleichsweise geringer BMI. Zur Bestätigung der Ergebnisse sind zweifellos Studien an größeren Patientenkollektiven, vorzugsweise europäischen oder amerikanischen, mit längerer Beobachtungsdauer notwendig.

Dennoch kann die Studie als durchaus ernst zu nehmender Anstoß genommen werden, zu versuchen hypertone Diabetiker auf tiefere selbst gemessene Blutdruckwerte einzustellen, wobei unsere ÖGH-Empfehlungen mit unter 135/75 mmHg nach unten durchaus offen verstanden werden können. Entscheidend für den Einzelfall ist immer die genaue Observanz der Verträglichkeit.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Slany
Facharzt für Innere Medizin u. Kardiologie
A-1090 Wien, Mariannengasse 21
E-Mail: joerg@slany.org



European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2011; 12: Nr. 26*

Control of Hypertension in patients with peripheral artery disease Hypertoniekontrolle bei Patienten mit peripherer Arterienerkrankung (PAVK)

D. L. Clement

University of Ghent, Belgium

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist bis heute ein Stiefkind im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen. Die Claudicatio intermittens der unteren Extremitäten, die die häufigste klinische Manifestation der PAVK darstellt, wurde von Forschern sogar als geringfügiges Problem betrachtet – obwohl sie die Lebensqualität der Betroffenen oftmals einschränkt. Allerdings sind viele Patienten mit nachgewiesener PAVK asymptomatisch, in diesen Fällen wird die PAVK nur bei Komplikationen oder nichtinvasiven Tests wie der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI) entdeckt. Die häufigste Ursache für PAVK ist die Atherosklerose. Im Zusammenhang mit diesem speziellen Hintergrund wurde in der letzten Dekade eine hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei symptomatischer, aber auch asymptomatischer PAVK festgestellt. Die Hypertonie ist ebenfalls ein Risikofaktor für Atherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen inklusive PAVK. Offenbar ist das kardiovaskuläre Gesamtrisiko deutlich erhöht, wenn PAVK und Hypertonie gemeinsam auftreten. Es gibt keinen Konsens zur spezifischen Therapie von Hypertonie bei PAVK-Patienten, weil nur eine limitierte Anzahl an kontrollierten Studien zur antihypertensiven Therapie in dieser speziellen Patientenpopulation vorliegt [1]. In diesem kurzen Review soll ein Zugang zu dieser klinischen Fragestellung skizziert werden.

■ Epidemiologie

PAVK ist eine häufige klinische Konstellation. Dem Rose-Questionnaire zufolge liegt die Prävalenz von Claudicatio intermittens bei Männern unter 50 Jahren bei 1,5 %, über 50 Jahren bei 4–5 % und im Alter von 70 Jahren bei bis zu 10 %. Bei Frauen ist die Prävalenz bei den unter 50-jährigen niedriger, aber über 60 Jahre entspricht sie jener der Männer [2]. Auch ist die klinische Symptomatik bei Frauen oftmals schwerer als bei Männern. Diese Zahlen sollten vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass die Prävalenz von asymptomatischer PAVK doppelt so hoch ist wie jene der klinischen Claudicatio. Daher liegt die Zahl der PAVK-Patienten erstaunlich hoch, vor allem im höheren Alter.

■ Klinische Fragestellungen

Die PAVK ist bekannt als ein wichtiger Marker für systemische Atherosklerose [3]; Symptome, sofern vorhanden, können aufgrund der peripheren Extremitätenischämie, aber auch durch koronare und / oder zerebrovaskuläre Probleme auftreten. Daraus folgt, dass das klinische Syndrom der Claudicatio intermittens eine neue Dimension bekommen hat, denn neben den Symptomen von Beinschmerzen während Bewegung und dem Risiko einer kritischen Extremitätenischämie wird sie häufig von Symptomen und Anzeichen aus dem koronaren oder zerebralen Bereich und deren Komplikationen begleitet. Die REACH-Studie (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) konnte zeigen, dass das Risiko für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Hospitalisierung nach 1 bzw. 3 Jahren bei PAVK-Patienten höher ist als bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung [4].

Die wichtigsten Risikofaktoren für PAVK sind Alter, Rauchen und Übergewicht. Es liegt ein auffälliger Zusammenhang von Diabetes mellitus und atherosklerotischer Gefäßerkrankung vor. Zusätzliche Risikofaktoren umfassen Hyperlipidämie, Hypertonie und Hyperhomozysteinämie [5, 6]. Kürzlich wurden neue subklinische Marker beschrieben [7]. Darüber hinaus besteht eine starke unabhängige Assoziation zwischen PAVK und erhöhter Insulinresistenz [8] – dies könnte zum Teil die Verbindung zu Diabetes mellitus erklären. Auch Entzündungsparameter sind erhöht [9].

Hypertonie ist mit einem zwei- bis dreifachen Anstieg des Claudicatio-Risikos assoziiert [4, 5]. Umgekehrt weisen PAVK-Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für Hypertonie auf. Insbesondere die systolische Hypertonie zeigt eine hohe Prävalenz bei PAVK-Patienten, höchstwahrscheinlich aufgrund erhöhter Steifigkeit der großen Arterien [10].

■ Diagnostik bei PAVK

Die klinische Diagnose der PAVK wird durch eine eingehende klinische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf die Palpation der Pulse sowie Auskultation von Gefäßgeräuschen gestellt; sogar die einfache Palpation beider Fußarterien kann wertvolle Hinweise ergeben. Die klinische Un-

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

tersuchung kann durch die Messung des Knöchel-Arm-Index (ABI) ergänzt werden. Diese beinhaltet eine Messung des systolischen Blutdrucks mittels eines einfachen Doppler-Ultraschallgerätes an beiden Fußarterien; der erhaltene Druckwert wird durch den systolischen Blutdruck der Armarterie dividiert. Diese Methodik ist einfach, rasch durchzuführen, nicht invasiv und kostengünstig. Normalwerte liegen zwischen 0,9 und 1,0; niedrigere Werte deuten auf das Vorhandensein einer Verengung in der peripheren Zirkulation hin, Werte über 1,3 auf eine Arterienversteifung im untersuchten Areal.

Zwischen ABI und kardiovaskulärer Event-Rate konnte nach 3 und 5 Jahren eine auffallende inverse Korrelation gezeigt werden [11]: je niedriger der ABI, desto höher die Event-Rate. ABI korreliert signifikant mit der Langzeit-Prognose [12], sogar nach Adaptierung für alle regulären Framingham-Risikofaktoren. Es wird daher empfohlen, bei allen Risikopatienten den ABI zu bestimmen, nicht nur zur Diagnostik einer PAVK, sondern zur Einschätzung des gesamten kardiovaskulären Risikos.

■ Behandlung von Hypertonie und Claudicatio intermittens

Die Behandlung sollte auf die Verbesserung der lokalen Symptomatik in den Beinen, Blutdruckkontrolle und Absenkung des kardiovaskulären Gesamtrisikos abzielen. Für die lokale Symptomatik gelten die allgemeinen Regeln der Lifestyle-Anpassung: regelmäßige Bewegung und Rauchstopp. Die gebräuchlichsten Medikamente zur Behandlung der Claudicatio sind Naftidrofuryl [13], das auch die Lebensqualität verbessert [14], und Cilostazol, ein Phosphodiesterase-Hemmer, der häufig in den USA und Japan angewendet wird [15]. In der NHANES-Studie zeigte sich unter einer verbesserten Ernährung eine verringerte Prävalenz von PAVK unabhängig von traditionellen Risikofaktoren [16].

Hinsichtlich einer Verlängerung der Gehstrecke bei Claudicatio gibt es keine überzeugende Evidenz für eine Überlegenheit einer bestimmten antihypertensiven Medikation. Ebenso liegt kein Nachweis vor, dass eine bessere Blutdruckkontrolle bei PAVK-Patienten mit einem bestimmten antihypertensiven Medikament erzielt werden kann. Gering bessere Resultate liegen für ACE-Hemmer vor; in manchen Studien konnte eine verbesserte Durchblutung der Muskeln gezeigt werden sowie eine geringfügige Verbesserung der Gehstrecke [1]. Entgegen allgemeiner Meinung gibt es keine abträgliche Wirkung von Betablockern auf die Gehstrecke [17, 18]; hingegen könnten die neueren Betablocker mit vasodilatatorischen Eigenschaften wie Nebivolol die Gehstrecke verbessern. Zusätzlich könnte der protektive Effekt von Betablockern die Prognose verbessern. Dennoch ist es ratsam, bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie andere antihypertensive Medikamente zu wählen, z. B. solche, die die Insulinsensitivität günstig beeinflussen, da viele PAVK-Patienten eine erhöhte Insulinresistenz aufweisen [8].

Der Blutdruck sollte gemäß den ESC-ESH-Guidelines abgesenkt werden [19]. Der Zielwert, auf den der Blutdruck bei PAVK-Patienten gesenkt werden sollte, ist jedoch nicht eindeutig definiert. Die ESH-ESC-Guidelines von 2007 [19]

empfehlen, dass bei diabetischen Patienten mit Hypertonie der Blutdruck auf 130/80 mmHg oder niedriger gesenkt werden sollte, anstatt der normal empfohlenen 140/90 mmHg [Anmerkung: Diese Empfehlung wurden in den ESH-ESC-Guidelines 2013 auf unter 140 mmHg systolisch geändert]. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass bei PAVK das Risiko ähnlich hoch liegt wie bei Diabetes; daher erscheint es logisch, für Patienten mit Hypertonie und PAVK die gleichen Zielwerte anzunehmen wie für diabetische Patienten. Dieser Frage sollte weiter nachgegangen werden, da sie bisher in der Literatur nicht suffizient untersucht wurde. Bei Patienten mit sehr niedrigen ABI-Werten empfiehlt sich eine ABI-Kontrolle während der antihypertensiven Behandlung.

Bei manchen PAVK-Patienten liegen Abnormalitäten in anderen Gefäßen vor, z. B. in den Armarterien, was bei der Blutdruckmessung Probleme bereiten kann. Daher ist eine wiederholte genaue Blutdruckmessung an beiden Armen essentiell. Die Einschätzung der Langzeitprognose kann bei diesen Hochrisikopatienten durch 24-h-Blutdruckmessung verbessert werden [20].

■ Kontrolle des kardiovaskulären Risikos

Da PAVK-Patienten ein eindeutig erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, sollte alles unternommen werden, um dieses abzusenken. So sollte eine Antiplättchen-Therapie mit Aspirin oder Clopidogrel bei allen PAVK-Patienten verschrieben werden [1, 15], da die „Antithrombotic Trialists' Collaboration“-Metaanalyse eine signifikante Abnahme kardiovaskulärer Events durch Antiplättchen-Medikation an einer großen Gruppe von PAVK-Patienten zeigte [21]. Hinsichtlich ACE-Hemmern ergaben Daten der HOPE-Studie, dass der ACE-Hemmer Ramipril die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Hochrisikopatienten signifikant absenkte [22]. Zusätzlich konnte die „Heart Protection Study“ (HPS) zeigen, dass die Gabe von Statinen bei diesen Patienten das Risiko signifikant senkte [23]. Dieser Gesamtansatz (Gabe von Antiplättchenmedikation, Statinen und ACE-Hemmern) erfordert den Einsatz von zahlreichen Medikamenten – dies neben der blutdrucksenkenden Therapie – und setzt große Bemühungen zur Verbesserung der Patientencompliance voraus. Bemerkenswert ist der Umstand, dass im zuvor erwähnten REACH-Registry [4] die PAVK-Patienten eine schlechtere Kontrolle von Blutdruck sowie Risikofaktoren aufwiesen als Patienten mit koronarer oder zerebraler Gefäßerkrankung [24]. In Zukunft sollten Kosten-Nutzen Berechnungen durchgeführt werden, um zu zeigen, ob die Kosten dieses Gesamtansatzes durch den Nutzen, der durch die Reduktion des deutlich erhöhten Risikos bei diesen Patienten entsteht, aufgehoben werden.

■ Konklusion (Tabelle 1)

Bei PAVK-Patienten mit Hypertonie ist das kardiovaskuläre Gesamtrisiko substanziell erhöht. Es sollten daher alle Bemühungen unternommen werden, um den Blutdruck anhaltend auf 140/90 mmHg bzw. darunter zu senken. Dies kann durch alle antihypertensiven Medikamente erreicht werden. Für ACE-Hemmer scheint jedoch – neben den blutdrucksenkenden Eigenschaften – ein leicht günstigerer Effekt in der Ver-

Tabelle 1: Hypertonie-Behandlung bei PAVK-Patienten

- PAVK – egal ob symptomatisch oder nicht – erhöht das Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.
- Hypertonie erhöht das Risiko bei PAVK-Patienten zusätzlich.
- Eine effektive Blutdruckkontrolle ist wichtiger als die Wahl eines spezifischen antihypertensiven Medikaments.
- Das Management des kardiovaskulären Gesamtrisikos durch Antiplättchen-Medikation, ACE-Hemmer und Statine ist essentiell.

besserung der Gehstrecke und des Risikos zu existieren. Die wichtigste Maßnahme bei PAVK-Patienten zielt jedoch auf die Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos ab, was durch die zusätzliche Gabe zur antihypertensiven Therapie von Antiplättchenmedikation, Statinen und ACE-Hemmern erreicht werden kann.

Literatur:

1. De Buyzere ML, Clement DL. Management of Hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 238–63.
2. Duprez D. Natural history and evolution of peripheral obstructive arterial disease. *Int Angiol* 1992; 11: 165–8.
3. Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, et al. A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischaemia (Lis). *Int Angiol* 2000; 19: 97–125.
4. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three year follow up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for con-

tinued Health Registry (REACH). *Eur Heart J* 2009; 19: 2318–26.

5. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, et al. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120: 672–6.
6. Fowkes FG, Hously E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 331–40.
7. Khawaja FJ, Kullo IJ. Novel markers of peripheral arterial disease *Vasc Med* 2009; 14: 381–92.

8. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Association of insulin resistance and inflammation with peripheral arterial disease. *Circulation* 2008; 118: 33–41.
9. Criqui MH, Denenberg LO, Ridker PM, et al. Biomarkers in peripheral arterial disease patients and near- and longer-term mortality. *J Vasc Surg* 2010; 52: 85–90.
10. Safar M, Priollet P, Luzy F, et al. Peripheral arterial disease and isolated systolic hypertension: the ATTEST study. *J Hum Hypert* 2009; 23: 182–7.
11. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. German epidemiological trial on ankle brachial index Study Group. *Circulation* 2009; 24: 2053–61.
12. Fowkes FG, Murray GD, Butcher J, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.
13. Boccalon H, Leher P, Mosnier M. Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication. *Ann Cardiol Angiol* 2001; 50: 175–82.
14. Spengel F, Clement D, Boccalon H, et al. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQUOL) European Study program. *Int Angiol* 2002; 21: 20–7.
15. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608–21.
16. Lane JS, Magno CP, Lane KT et al. Nutrition impacts the prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *J Vasc Surg* 2008; 48: 897–904.
17. Bogaert M, Clement DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking dis-

- tance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J* 1983; 4: 203–4.
18. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769–76.
 19. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
 20. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. for the office versus ambulatory pressure study investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407–15.
 21. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
 22. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
 23. Heart Protection Study Collaborative Group (HPSCG). MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
 24. Mechtouff L, Touze E, Steg PG, et al. Worse blood pressure control in patients with cerebrovascular or peripheral arterial disease compared to coronary artery disease. *J Intern Med* 2010; 267: 621–33.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 119

Ceolat 1 mg/ml-Lösung zum Einnehmen Zusammensetzung: 1 ml enthält 1 mg Metoclopramidhydrochlorid (als Monohydrat). **Sonstige Bestandteile:** Methylpara-hydroxybenzoat (1,8 mg), Propylpara-hydroxybenzoat (0,2 mg), Sucralose, Orangenaroma, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Ceolat wird angewendet bei Erwachsenen zur: Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und verzögert auftretendem Erbrechen (CINV); Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie verursacht werden (RINV); symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, einschließlich Übelkeit und Erbrechen, die durch akute Migräne hervorgerufen werden. Metoclopramid kann in Kombination mit oralen Schmerzmitteln verwendet werden, um die Resorption des Schmerzmittels bei akuter Migräne zu fördern. Ceolat wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 bis 18 Jahren) zur Vorbeugung von nach Chemotherapie verzögert auftretender Übelkeit und von verzögert auftretendem Erbrechen (CINV) als Sekundäroption. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; gastrointestinale Blutungen, mechanische Obstruktionen oder gastrointestinale Perforation, bei denen die Stimulierung der gastrointestinalen Motilität ein Risiko darstellt; Verdacht auf oder bestätigtes Phäochromozytom aufgrund des Risikos schwerer hypertensiver Episoden; Vorgeschichte neuroleptischer oder durch Metoclopramid verursachter Spätdyskinesie; Epilepsie (gesteigerte Anfallshäufigkeit und -stärke); Morbus Parkinson; Kombination mit Levodopa oder dopaminergen Agonisten; bekannte Vorgeschichte von Methämoglobinämie mit Metoclopramid oder eines NADH-Cytochrom-b5-Reduktasemangels; Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr, aufgrund des erhöhten Risikos extrapyramidalen Erkrankungen. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel bei gastrointestinalen Funktionsstörungen, Prokinetika; ATC-Code: A03FA01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 50 ml und 150 ml.

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 der veröffentlichten Fachinformation! 08/2014

Medizintechnik

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

PAVK – Die unterschätzte Krankheit

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

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

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



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

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

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

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

Literatur:

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

Weitere Informationen:

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



Entgeltliche Einschaltung

Pharma-News

Ramipril/Amlodipin Genericon – Green Box ab sofort!

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; Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg: Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid schwarz (E172), 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.**

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR HYPERTONIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Hypertensiologie betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary und englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Zweiker R, Perl S, Riegelnik V, Stoschitzky K. Antihypertensive Therapie bei „noch normalen“ Blutdruckwerten? J Hyperton 2009; 13 (4): 22–5.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. + 43 (0) 2231/61258-0
Fax + 43 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/hypertonie

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



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 Bilimi 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 Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Laktose, Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxy-methylstärke, 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): Während der Behandlung unter ständiger medizinischer Kontrolle. Die Kombination mit Beta-Blockern, welche zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) ist nicht empfohlen. Die Kombination mit MAO-Hemmern ist nicht empfohlen. Aufgrund der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie, sollten vor allem ältere Patienten auf das erhöhte Sturzrisiko hingewiesen werden. **Hilfsstoffe:** Enthält Lactose. **Wechselwirkungen:** **Kontraindizierte Kombinationen:** Sultoprid. **Nicht empfohlene Kombinationen:** Alkohol, Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol), MAO-Hemmer. **Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern:** Baclofen, Beta-Blocker, Arzneien, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultoprid), trizyklische Antidepressiva, andere Antihypertensiva. **Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten:** Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide und Tetracosactid (systemisch) (außer Hydrocortison), Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate (Analgetika, Antitussiva und Ersatztherapie), 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 und Stillzeit:** Nicht empfohlen. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:** Da Somnolenz eine häufige schwere Nebenwirkung darstellt, sollten Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit eine Maschine zu betätigen, hingewiesen werden. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Palpitationen, peripheres Kältegefühl, Schmerzen Oberbauch, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Pruritus, Ausschlag, Muskelspasmen, sexuelle Funktionsstörung, Asthenie, Ermüdung, Ödeme. **Gelegentlich:** Hitzewallungen, Orthostasesyndrom, Übelkeit. **Selten:** Kurzatmigkeit. **Überdosierung*** **Pharmakodynamische Eigenschaften:** Iterium, ein Oxazolin mit blutdrucksenkenden Eigenschaften, bindet selektiv an Imidazolinrezeptoren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Imidazolin-Rezeptoragonisten, ATC-Code: C02AC06. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Polyamid-Al-PVC-Blisterstreifen mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durch-drückrücken in einer Faltschachtel. Packungen zu 30 Stück. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens:** SERVIER AUSTRIA GMBH, Mariahilferstraße 20, 1070 Wien. www.servier. **at. 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 Juni 2015.