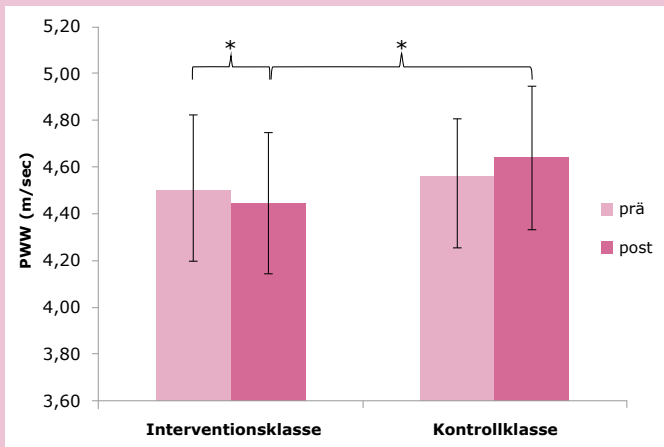


Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen



Tägliche Sportstunde verbessert hämodynamische Faktoren bei Schulkindern

S. Ketelhut, W. Heise, K. Ketelhut, R. G. Ketelhut

Was gut für alle ist, ist nicht immer gut für jeden „Medizin nach Leitlinien“ und „personalisierte Medizin“: Zwei inkompatible Konzepte?

G. Mayer

Die SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) – Müssen wir jetzt die Guidelines umschreiben?

Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)

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

SPRINT: Was sagt der Nephrologe?

K. Lhotta, E. Zitt

Kurzer wissenschaftlicher Kommentar Gleiche Normwerte für Selbstmessung und Tageswerte in ABDM – ein Paradoxon?

J. Slany

RUBRIKEN

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

Hypertension News-Screen

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



Ramipril/Amlodipin Genericon

Inhalt

Editorial	
T. Weber	4
Tägliche Sportstunde verbessert hämodynamische Faktoren bei Schulkindern	
S. Ketelhut, W. Heise, K. Ketelhut, R. G. Ketelhut	5
Was gut für alle ist, ist nicht immer gut für jeden „Medizin nach Leitlinien“ und „personalisierte Medizin“: Zwei inkompatible Konzepte?	
G. Mayer	11
Die SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) – Müssen wir jetzt die Guidelines umschreiben? Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)	
T. Weber, S. Horn, J. Slany, B. Watschinger, R. R. Wenzel, R. Zweiker	16
SPRINT: Was sagt der Nephrologe?	
K. Lhotta, E. Zitt	21
Kurzer wissenschaftlicher Kommentar Gleiche Normwerte für Selbstmessung und Tageswerte in ABDM – ein Paradoxon?	
J. Slany	23
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)	25
Hypertension News-Screen	26
A. Rosenkranz	26
Medizintechnik	28
Pharma-News	29
Impressum	20
Titelbild: Mittelwerte und Standardabweichungen der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der Interventions- und Kontrollklasse vor (prä) und am Ende (post) des Beobachtungszeitraums. Aus S. Ketelhut et al., Abb.3, Seite 7.	

Editorial Board 2016:

Editor in Chief: Priv.-Doz. Dr. Thomas Weber, Wels

Associate Editor: Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany, Wien

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

Dr. Paul Pavsek, 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 Weiss, PhD, Wien
Prim. Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel, Zell am See
Ao. Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Graz



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Mit dieser Ausgabe darf ich die Chefredaktion des Journals von meinem geschätzten Vorgänger Professor Jörg Slany übernehmen, dem ich auf diesem Wege herzlich dafür danken möchte, dass er diese Funktion von 2007 bis 2015 ausgeübt hat. In dieser Zeit wurden beachtliche 291 Texte im Journal veröffentlicht, die alle über seinen Schreibtisch gegangen sind.

Als neuer Editor in Chief habe ich das Glück, dass passend zum ersten Heft 2016 eine echte Landmark-Studie erschienen ist: die SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Die Frage, ob 120 mmHg systolisch nun das neue Blutdruckziel ist, hat uns seit der Veröffentlichung der Studie im vergangenen November intensiv beschäftigt. Sie können in diesem Heft eine Stellungnahme und Empfehlung des **Vorstands der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie** zu SPRINT lesen. Nur soviel sei vorweg verraten: Auf die Blutdruckmessung kommt es an! Die Studie ist natürlich nicht nur für Hypertensiologen interessant – dankenswerter Weise haben wir auch eine nephrologische Stellungnahme zu SPRINT von **Karl Lhotta und Emanuel Zitt** erhalten.

Die Zusammenstellung von **Jörg Slany** zum Vergleich der mittleren Blutdruckwerte aus der Selbstmessung und der Tageswerte des 24 Stunden-Blutdruckmonitorings zeigt sehr schön, dass die Werte einer Messmethode nicht ohne weiteres auf eine andere übertragen werden können.

Gert Mayer beschäftigt sich mit der grundlegenden Frage, wie die Schere zwischen Evidence-based Medizin und personalisierter Medizin geschlossen werden kann und zeigt neuartige Studiendesigns auf, die in der Zukunft vielleicht helfen können, die individualisierte Medizin auch in Studien abzubilden.

Erfreulicherweise beinhaltet diese Ausgabe auch eine Originalarbeit: **Sascha Ketelhut** und Kollegen aus Berlin berichten, dass zusätzliche Bewegung in der Schule im Ausmaß von 2 × 45 Minuten pro Woche schon bei Volksschulkindern eine messbare Verbesserung der Gefäßelastizität bewirken kann. Dies könnte natürlich wesentlich für die frühe Prävention von Bluthochdruck sein.

Alexander Rosenkranz diskutiert im Hypertension-Newsscreen die Pathway-3-Studie, die die Stoffwechsel- und Blutdruck-Effekte von Amilorid als kaliumsparendem Diuretikum mit Hydrochlorothiazid vergleicht.

Ich wünsche Ihnen eine spannende und anregende Lektüre!

Ihr Thomas Weber

Tägliche Sportstunde verbessert hämodynamische Faktoren bei Schulkindern

S. Ketelhut^{1,2}, W. Heise², K. Ketelhut³, R. G. Ketelhut^{2,4}

Kurzfassung: Zielsetzung: Regelmäßige körperliche Aktivität hat einen positiven Einfluss auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren. Einzelne Studien belegen diesen Zusammenhang bereits im Kindes- und Jugendalter. In der vorliegenden Studie sollte der Effekt einer Bewegungsintervention auf den peripheren und zentralen Blutdruck (BD) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) bei Schulkindern untersucht werden.

Methodik: 46 Schüler (Alter $7 \pm 0,7$ Jahre, BMI 16 ± 3) wurden mittels Cluster-Randomisierung in eine Interventionsgruppe (IG) ($n = 24$) und eine Kontrollgruppe (KG) ($n = 22$) aufgeteilt. Während einer 9-monatigen Interventionsphase (IP) erhielt die IG neben dem regulären Sportunterricht (3×45 Minuten pro Woche) eine zusätzliche Bewegungsintervention von 2×45 Minuten pro Woche. Vor und nach der Beobachtungsphase wurden der periphere und zentrale BD sowie die PWV nicht-invasiv in beiden Gruppen registriert.

Ergebnisse: Nach der IP zeigten sich in der IG signifikante Abnahmen des peripheren ($p < 0,05$) und des zentralen BD ($p < 0,05$) sowie auch der PWV ($p < 0,05$). In der KG war hingegen nach 9 Monaten ein leichter Anstieg aller gemessenen Parameter zu verzeichnen, mit einer Zunahme des zentralen ($p < 0,5$) und peripheren ($p < 0,01$) diastolischen BD.

Schlussfolgerung: Bereits bei 7-jährigen Kindern bewirkt eine zusätzliche 9-monatige Bewegungsintervention entgegen der zu erwartenden altersbedingten Zunahme sogar eine Abnahme im Bereich des peripheren und zentralen Drucks sowie der PWV. Durch eine Steigerung der Bewegungszeit im frühen Kindesalter können somit prädiktive Parameter des zukünftigen kardiovaskulären Risikos günstig beeinflusst werden.

Schlüsselwörter: Kinder, täglicher Sport, Hämodynamik, peripherer und zentraler Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit

Abstract: Daily physical activity improves hemodynamic function in elementary school children.

Introduction: Regular exercise is known to beneficially affect various cardiovascular risk factors. In the present study the efficacy of an additional regular exercise intervention on top of the normal physical education classes (PE) on BP and pulse wave velocity (PWV) in children should be evaluated.

Methods: 46 pupils (aged 7 ± 0.7 years, BMI 16 ± 3) were assigned to intervention (IG) ($n = 24$) and control (CG) ($n = 22$) group. Throughout a 9

months period IG received an additional exercise intervention of 2×45 minutes per week on top of the normal PE (3×45 minutes per week). Peripheral and central BP and PWV were assessed non-invasively before and after the intervention period.

Results: After 9 months IG showed a significant decrease in both peripheral ($p < 0.05$) and central BP and PWV as well. In contrast CG showed increases in all hemodynamic parameters, which were significant for central ($p < 0.5$) and peripheral ($p < 0.01$) BP.

Conclusion: In 7-year old children an additional 9 months exercise intervention of 2×45 minutes per week had a beneficial effect on various hemodynamic parameters. Children participating in the exercise intervention did not present age-related increases in hemodynamic parameters, but moreover there were significant decreases in all assessed variables. Therefore exercise time in children should be increased as early as possible to positively influence future cardiovascular risk development. **J Hypertonie 2016; 20 (1): 5–10.**

Keywords: Children, Daily physical activity, Hemodynamic function, Peripheral and central blood pressure, Pulse wave velocity

■ Einleitung

Ein erhöhter Blutdruck ist in den Industrieländern eine der bedeutendsten Ursachen kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [1]. Um das mit einer Hypertonie assoziierte Gesundheitsrisiko zu reduzieren, sind daher nicht nur eine frühzeitige Diagnose und Therapie, sondern besser noch rechtzeitige präventive Strategien erforderlich. Populationsbasierte Analysen zeigen auch im Kindes- und Jugendalter eine stetig zunehmende Hypertonieprävalenz [2–4]. Der erhöhte Blutdruck (BD) ist dabei meist asymptomatisch und wird oft gar nicht oder aber erst sehr spät diagnostiziert [5, 6]. Daraus resultiert, dass ein Drittel der hypertensiven Kinder bereits zwei Antihypertensiva für eine adäquate Blutdrucksenkung benötigen [7].

Trotz einer nur relativ kurzen Hypertoniedauer findet man selbst schon bei Kindern in Abhängigkeit von der BD-Höhe Veränderungen der Organe wie Herz [8, 9], Nieren [10, 11] und des zentralen Nervensystems, als auch insbesondere Veränderungen der Struktur und Funktion der Gefäße [12]. Bei Jugendlichen mit Hypertonie gibt es zudem Hinweise auf neurokognitive Veränderungen, die sich als Lernschwierigkeiten und kognitive Dysfunktionen manifestieren [13, 14].

Bei Erwachsenen konnte ein Zusammenhang zwischen regelmäßiger sportlicher Aktivität und einer späteren Hypertonie gezeigt werden, wobei die Inzidenz mit Zunahme der körperlichen Aktivität signifikant abnahm [15]. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass einerseits der zentrale BD nicht nur als Prädiktor des zukünftigen kardiovaskulären Risikos zu betrachten ist [16], sondern dass dieser sogar stärker mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert als der periphere Druck [17]. Ein sehr früher Indikator einer möglichen Hypertonie scheint jedoch die arterielle Steifigkeit zu sein. Als Maß der arteriellen Steifigkeit gilt dabei die Pulswellengeschwindigkeit, die kein Surrogat-Parameter für den peripheren Blutdruck ist [18]. So wurde bei jungen Probanden mit einer familiären Hypertonie-Belastung eine erhöhte arterielle Steifigkeit noch vor dem Nachweis eines peripheren Blutdruckanstiegs gefunden [19–21].

Daher sollte in einer kontrollierten Studie bei Kindern im Grundschulalter untersucht werden, inwieweit durch eine zusätzliche regelmäßige Bewegungsintervention neben dem peripheren BD weitere prädiktive hämodynamische Parameter, wie der zentrale BD und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), günstig beeinflusst werden können.

■ Methodik

Die Rekrutierung der Stichprobe erfolgte im Rahmen des Bewegungsprojekts „Fitness für Kids – Frühprävention im Kindergarten- und Grundschulalter“. Aus dem Pool der teilnehmenden „Projektschulen“ wurde eine Grundschule randomisiert ausgewählt.

Eingelangt am 12.11.2015, angenommen nach Review am 14.12.2015, Pre-Publishing Online am 08.02.2016

Aus dem ¹Institut für Sportwissenschaft, Martin-Luther-Universität Halle, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, ³SRH Hochschule für Gesundheit, Gera, ⁴Medical Center Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dr. Reinhard G. Ketelhut, Medical Center Berlin, D-10591 Berlin, Perleberger Straße 51, E-mail: R.Ketelhut@t-online.de, info@medical-center-berlin.net

Nach Aufklärung der Schulleitung, der Lehrer sowie der Eltern und deren schriftlicher Einverständniserklärung wurden aus der gleichen Jahrgangsstufe jeweils eine Interventionsklasse (IK) sowie eine Kontrollklasse (KK) in eine prospektive, Cluster-randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie eingeschlossen. Die Entscheidung einer Cluster-Randomisierung erfolgte aufgrund der Schwierigkeit einer randomisierten Zuweisung einzelner Schüler in eine Interventions- und Kontrollgruppe im schulischen Setting. Es bietet sich daher an, bei der Einteilung der Stichprobe auf bestehende Schulklassen als Randomisierungsebene zurückzugreifen [22].

Zu Beginn wurden Eingangsuntersuchungen zur Ermittlung der anthropometrischen Daten und Messung der hämodynamischen Parameter durchgeführt. In den folgenden 9 Monaten erfolgte für die Interventionsklasse die zusätzliche Bewegungsintervention additiv zum regulären Schulsportunterricht. Die Kontrollklasse nahm ausschließlich am regulären Schulsportunterricht teil.

Nach 9 Monaten fanden die Abschlussuntersuchungen jeweils am gleichen Wochentag und zur gleichen Tageszeit statt. In die Auswertung wurden nur die Schüler einbezogen, von denen Messergebnisse beider Messzeitpunkte vorlagen.

Erhebungen der Messparameter

Bei allen Schülern wurden das Gewicht, die Größe und der Taillenumfang gemessen und der BMI berechnet. An einem gesonderten Tag erfolgten sowohl vor als auch nach der Beobachtungsphase zahlreiche motorische Tests (Publikation der Ergebnisse in Vorbereitung).

Die Registrierung der hämodynamischen Parameter erfolgte oszillometrisch mittels eines Mobil-O-Graph (24 h PWA Monitor, I.E.M. GmbH, Stolberg, Deutschland). Damit stand eine nicht-invasive und validierte Methode zur Verfügung, die ferner eine gute Ergebnisreproduzierbarkeit gewährleistet [23]. Zur Aufbereitung der Daten wurde die Auswerteeinheit Hypertonie-Management-Software / HMS CS Client-Server genutzt. Gemessen wurden der periphere, arterielle und der zentrale aortale BD sowie die PWV.

Bei Kindern gilt ein BD über der 95. Perzentile für Körpergröße und Alter als Bluthochdruck und BD-Werte zwischen der 90. und 95. Perzentile als hoch-normal [24, 25]. Die Interpretation der vorliegenden Messwerte zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung erfolgte mittels alters- und geschlechtsspezifischer Perzentilen des Robert-Koch-Instituts [26].

Die Messungen der hämodynamischen Parameter erfolgten an einem gesonderten Tag, ebenfalls zur Zeit der Sportstunde unter standardisierten Bedingungen und orientierten sich an den Empfehlungen der „Clinical Applications of Arterial Stiffness Task Force III“ [27]. Da eine Nahrungsaufnahme und körperliche Betätigung die Messwerte beeinflussen können [27, 28], sollten mindestens zwei Stunden vor der Untersuchung keine größeren Nahrungsmengen aufgenommen werden und auch keine sportliche Betätigung stattfinden. Obgleich auch eine Flüssigkeitsaufnahme zu einem akuten BD-Anstieg führen kann [29, 30], zeigen Aufnahmen von bis zu 350 ml nur geringe Veränderungen [19], so dass die Kinder lediglich an-

gehalten wurden, direkt vor der Messung auf das Trinken zu verzichten. Die Messungen erfolgten bei kontrollierter Raumtemperatur ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) und in beiden Klassen und zu beiden Untersuchungsterminen durch denselben Untersucher. Zu Beginn erfolgte eine zehnmünütige Ruhephase in sitzender Position. Nach der zehnmünütigen Ruhephase erfolgten, ebenfalls in sitzender Position, drei Ruhemessungen mittels „Mobil-O-Graph“. Hierfür wurde jedem Kind eine individuell angepasste Oberarmmanschette am rechten Arm angelegt. Während der Messung wurden die Kinder aufgefordert, sich ruhig zu verhalten und nicht zu sprechen, um Messfehler zu vermeiden.

Bewegungsintervention

In Anlehnung an den „Rahmenlehrplan Sport Grundschule“ vom Ministerium für Bildung, Jugend und Sport des Landes Brandenburg und der Senatsverwaltung für Bildung, Jugend und Sport Berlin, mit 3 Sportstunden / Woche, fanden in der IK 2 zusätzliche Stunden / Woche während des 9-monatigen Interventionszeitraums statt. Die Inhalte der Bewegungsintervention orientierten sich am Bewegungskonzept des Projekts „Fitness für Kids“ und wurden von einem ausgebildeten Übungsleiter unter Anwesenheit der Klassenlehrerin durchgeführt.

Das gesundheits- und nicht leistungsorientierte Bewegungsprogramm setzte sich aus einem vielfältigen Übungs- und Bewegungsangebot zusammen und garantierte ein hohes Maß an aktiver Bewegungszeit. Die Inhalte der zusätzlichen Stunden unterschieden sich dabei von den Inhalten der allgemeinen Schulsportstunden.

Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 20.0 durchgeführt. Die deskriptive Darstellung der Daten erfolgte als Mittelwert (M), während die Streumaße als Standardabweichung (SD) angegeben wurden. Die Prüfung auf Normalverteilung der Daten erfolgt mittels Histogramm und Kolmogorov-Smirnoff-Test. Um den Prä- / Post-Verlauf bzgl. der erhobenen Variablen innerhalb der Gruppen zu ermitteln, kam der t-Test für abhängige Stichproben zum Einsatz. Zur Prüfung der Unterschiede zwischen der IK und der KK zu den beiden Messzeitpunkten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Die Gruppenvergleiche der Differenz der Mittelwerte zwischen IK und KK wurden gleichfalls mit dem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Als statistisches Signifikanzniveau wurde $p < 0,5$ als signifikant festgelegt.

■ Ergebnisse

Insgesamt nahmen 45 Schüler (29 Jungen, 16 Mädchen) aus der zweiten Jahrgangsstufe an beiden Untersuchungen teil. Davon befanden sich 23 Kinder in der IK und 22 in der KK.

Bei der Eingangsuntersuchung gab es trotz des geringen Altersunterschiedes von 0,3 Monaten sowie den ebenfalls geringen Unterschieden in der Körpergröße und dem Körpergewicht keine signifikanten Unterschiede bei allen hämodynamischen Parametern sowie auch zwischen den beiden Gruppen. Bei der Betrachtung der Motorikdaten zeichneten sich bei der Eingangsuntersuchung gleichfalls keine Unterschiede

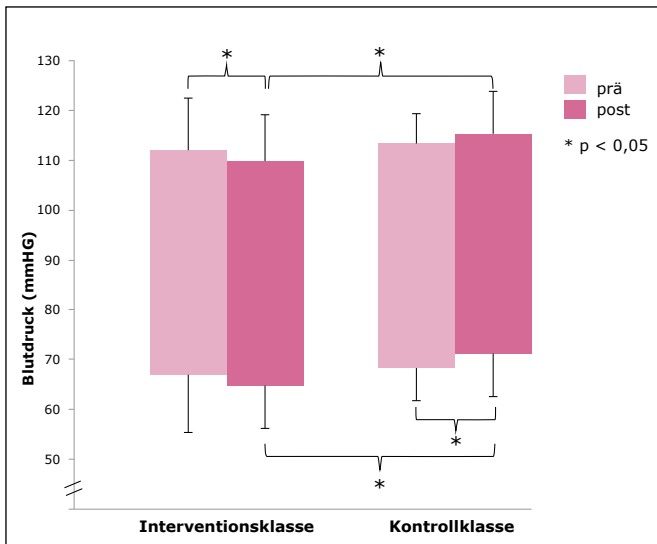


Abbildung 1: Mittelwerte und Standardabweichungen des peripheren systolischen und diastolischen Blutdrucks der Interventions- und Kontrollklasse vor (prä) und am Ende (post) des Beobachtungszeitraums

zwischen den Gruppen für den Z-Gesamtwert, der die Z-Werte aller Testitems des Motoriktests zusammenfasst und somit die motorische Leistungsfähigkeit in ihrer Gesamtheit präsentiert, ab (Publikation in Vorbereitung).

Der mittlere periphere Blutdruck betrug in der IK vor der Bewegungsintervention $111,8 \pm 10,5 / 67,0 \pm 11,1$ mmHg und in der KK $113,6 \pm 6,5 / 68,3 \pm 5,8$ mmHg. Für alle Subgruppen (Jungen IK und KK, Mädchen IK und KK) befand sich der gemessene BD oberhalb der 90. Perzentile und ist somit als „hochnormal“ einzustufen [24]. Da es für den zentralen Blutdruck wie auch für die Pulswelle gegenwärtig keine verlässlichen Normwerte für diese Altersgruppe gibt, lassen sich diese Werte nicht entsprechend einordnen. Nach Beendigung der Intervention wurde in der IK eine zwar geringe, jedoch signifikante ($p = 0,037$) Abnahme des systolischen BD registriert, wohingegen die Reduktion des diastolischen BD mit 3 mmHg zwar stärker, jedoch nicht signifikant war. Bei der KK zeigt sich hingegen eine Zunahme sowohl des systolischen als auch des diastolischen BD. Somit betrug der Unterschied bei der Gruppen beim peripheren BD nach der Interventionsphase systolisch 5 mmHg ($p = 0,026$) und diastolisch 7 mmHg ($p = 0,004$) (Abb. 1).

Beim zentralen BD lässt sich ein sehr ähnliches Bild wie beim peripheren BD erkennen. Auch hier kam es nach der Intervention bei den Kindern der IK zu einer Abnahme des zentralen Drucks von $98,5 \pm 8,6 / 69,5 \pm 11,7$ mmHg auf $96,8 \pm 7,3 / 67,3 \pm 9,2$ mmHg. In der Kontrollklasse kam es hingegen zu einem signifikanten Anstieg des zentralen Drucks von $97,5 \pm 7,1 / 70,4 \pm 5,6$ mmHg auf $97,9 \pm 7,9 / 72,6 \pm 8,0$ mmHg (Abb. 2). Der post-interventionelle Unterschied des zentralen BD der beiden Gruppen betrug 1/5 mmHg (diastolisch $p = 0,008$) zugunsten der IK.

Bei der PWV wurde in der IK eine geringe, jedoch signifikante Reduktion gemessen, wohingegen der Mittelwert in der KK signifikant ($p = 0,043$) anstieg (Abb. 3). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug am Ende der Interventionsphase 0,2 m/sec (entsp. 5 %).

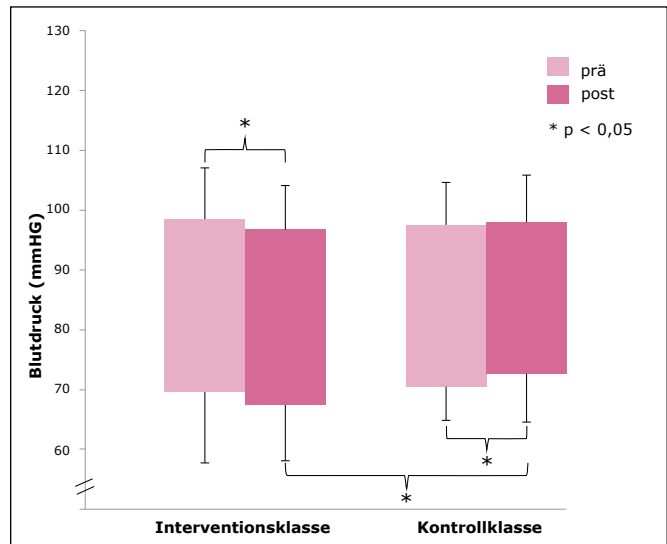


Abbildung 2: Mittelwerte und Standardabweichungen des zentralen systolischen und diastolischen Blutdrucks der Interventions- und Kontrollklasse vor (prä) und am Ende (post) des Beobachtungszeitraums

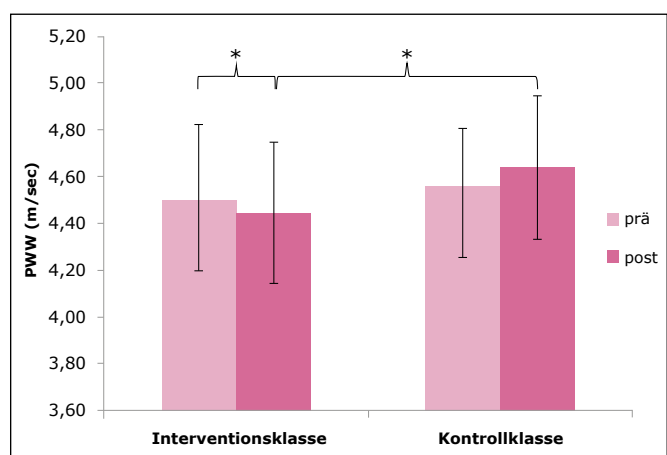


Abbildung 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der Interventions- und Kontrollklasse vor (prä) und am Ende (post) des Beobachtungszeitraums

Diskussion

Bei Kindern steigt mit dem Alter und der Zunahme der Körpergröße der BD stetig an. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass durch zwei zusätzliche Trainingseinheiten / Woche neben dem peripheren BD auch der zentrale BD und die PWV günstig beeinflusst wurden. Der BD stieg in der IK im Beobachtungszeitraum nicht an, sondern hier wurde neben dem peripheren zugleich ein Abfall des zentralen BD, ein Parameter, der bei Erwachsenen stärker mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert als der periphere Druck [17], verzeichnet. In der KK wurde hingegen der zu erwartende altersbedingte Anstieg der gleichen Parameter registriert.

Auch wenn einige Studien bereits eine Reduktion des Blutdrucks nach einer Bewegungsintervention bei Kindern zeigen konnten, fallen die Effekte in der vorliegenden Arbeit deutlich höher aus. Kriemler [31] konnte nach einer einjährigen Bewegungsintervention bei sechs- und zwölfjährigen Kindern lediglich eine BD-Differenz von -1 mmHg sowohl systolisch als auch diastolisch zwischen Interventions- und Kontrollgruppe feststellen. Vandongen et al. [32] diagnostizierten bei Zehn-

Tabelle 1: Anthropometrische Daten im prä-/post-interventionellen Vergleich (WtHR = Taille zu Größe-Verhältnis („waist to high ratio“))

Items	Gesamt (n = 45)		Interventionsklasse (n = 23)		Kontrollklasse (n = 22)	
	Prä M ± SD	Post M ± SD	prä M ± SD	post M ± SD	prä M ± SD	Post M ± SD
Alter (Jahre)	6,6 ± 0,7	7,5 ± 0,7	6,4 ± 0,7	7,3 ± 0,7	6,7 ± 0,7	7,6 ± 0,7
Körpergröße (cm)	126,5 ± 6,9	129,3 ± 7,2	123,0 ± 7,0	126,2 ± 7,3	130,0 ± 6,8	132,4 ± 7,0
Körpergewicht (kg)	25,3 ± 5,4	27,7 ± 6,0	22,4 ± 3,9	24,5 ± 4,8	28,1 ± 6,8	30,9 ± 7,2
BMI	15,6 ± 2,5	16,4 ± 2,6	14,7 ± 1,8	15,3 ± 2,0	16,5 ± 3,1	17,4 ± 3,1
Bauchumfang (cm)	57,9 ± 5,8	60,1 ± 5,9	55,6 ± 3,9	57,0 ± 4,3	60,2 ± 7,6	63,1 ± 7,4
WtHR	0,46 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,45 ± 0,03	0,45 ± 0,03	0,46 ± 0,05	0,47 ± 0,05

bis Zwölfjährigen eine BD-Differenz von -2,10 / -2,20 mmHg zu Gunsten der Interventionsgruppe. Ketelhut et al. [33], die eine sehr ähnliche Bewegungsintervention bei deutlich jüngeren Kindergartenkindern durchführten, registrierten beim Ruhedruck nur im diastolischen Bereich, mit einer Differenz von 2,9 mmHg, einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe nach einem zweijährigen Interventionszeitraum.

Ausgeprägtere Effekte zeigte eine Studie von Hansen et al. [34]. Sie untersuchten die Auswirkungen einer Bewegungsintervention aus drei zusätzlichen Sportstunden pro Woche auf das BD-Verhalten bei hypertensiven und normotensiven Kindern zwischen neun und elf Jahren. Die hypertensiven Kinder zeigten dabei einen um 4,8 / 3,8 mmHg niedrigeren BD im Vergleich zur Kontrollklasse. Bei den normotensiven Kindern fiel der Unterschied noch größer aus und betrug zwischen der Interventions- und der Kontrollklasse 6,5 / 4,1 mmHg.

Mit der Aufnahme in die ESH/ESC-Behandlungsrichtlinien für die arterielle Hypertonie ist die PWV zunehmend mehr in den Fokus gerückt. Seit der Entwicklung praxistauglicher und anwenderfreundlicher Messgeräte ist es einfacher geworden, schon sehr früh pathologische Veränderungen am arteriellen Gefäßsystem zu entdecken. Dabei konnten in Vergleichsstudien bei Kindern solide Ergebnisse für verschiedene neuere oszillometrische Messgeräte, wie auch bei dem in der vorliegenden Studie eingesetzten Mobil-O-Graph, erbracht werden [35]. Auch im Vergleich mit invasiven Messungen konnte eine gute Übereinstimmung mit oszillometrisch ermittelten Werten gezeigt werden, wobei jedoch dabei alle Messwerte bei erwachsenen Probanden erhoben wurden.

Eine erhöhte PWV als Marker der arteriellen Gefäßsteifigkeit ist dabei ein eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor bzw. gilt als früher Prädiktor eines kardiovaskulären Risikos. Schon bei jungen Probanden mit einer familiären Hypertonie-Belastung konnte noch vor dem Nachweis einer peripheren BD-Erhöhung eine erhöhte arterielle Steifigkeit nachgewiesen werden [19–21]. Vergleichende Studien belegen eine hohe Übereinstimmung oszillometrisch bestimmter Gefäßfunktionsparameter mit tonometrischen Verfahren bei einer zugleich auch geringeren Variabilität [36, 37].

Im Erwachsenenalter zeigen einzelne Studien den Einfluss einer Bewegungsintervention auf die PWV. Beck [38] konnte

schon nach achtwöchigem Kraft- sowie Ausdauertraining eine Reduktion der PWV von 10 % bzw. 11 % bei 18- bis 35jährigen Probanden nachweisen. Ebenso fanden Collier et al. [11] eine Abnahme der PWV schon nach vierwöchigem Ausdauertraining, wohingegen die PWV nach vierwöchigem Krafttraining signifikant anstieg. Roberts [39] hingegen fand bei seinen Probanden nach einem viermal wöchentlichen Krafttraining im Vergleich zu einer untrainierten Kontrollgruppe niedrigere periphere und zentrale Blutdrücke sowie auch eine reduzierte PWV. Meucci [40] konnte bei zehnjährigen Kindern nach einer deutlich kürzeren spielbasierten Bewegungsintervention von nur 8 Wochen Dauer keine Veränderungen der PWV nachweisen.

Hinsichtlich der PWV verdeutlicht die vorliegende Untersuchung, dass sich diese durch die zusätzliche sportliche Aktivität der Kinder der IK im Gegensatz zu dem zu erwartenden Anstieg in der KK sogar verringert hat. Der nach 9 Monaten gemessene Unterschied zwischen den Gruppen betrug 200 mm/Sekunde, womit ein im Verlauf von zwei Jahren zu erwartender Anstieg der PWV [41] in der IK kompensiert wurde. Interventionsdauer, Häufigkeit, Intensität und Form der sportlichen Aktivität sind dabei offensichtlich nicht nur für den BD, sondern auch für die PWV ganz wesentlich und für die differierenden Ergebnisse verschiedener Studien verantwortlich.

Es verbleibt die Frage, ob in der vorliegenden Studie dieser günstige Effekt allein durch zwei zusätzliche Trainingseinheiten hervorgerufen wurde oder ob es ein „Booster-Effekt“ ist. Das heißt, dass Trainingsreize auf hämodynamische Parameter, die durch den regelmäßigen Sportunterricht gesetzt werden, aber wegen der vielleicht zu langen zweitägigen Pausen zwischen den einzelnen Sportstunden nicht zur Geltung kommen, nun durch die zusätzlichen Trainingseinheiten deutlich wirksamer werden – die tägliche Sportstunde also, die ja von Sportmedizinern schon immer gefordert wurde. Andererseits könnte auch die wesentlich höhere Bewegungsintensität und Bewegungsdauer während der zusätzlichen Sportstunden im Vergleich zum regulären Sportunterricht der entscheidende Stimulus gewesen sein. Vielleicht hätte es auch gereicht und zu vergleichbaren Ergebnissen geführt, wenn man die drei regulären Sportstunden aktiver gestaltet hätte.

Bei beiden Gruppen erfolgte erwartungsgemäß im Beobachtungszeitraum eine entwicklungsbedingte Zunahme des Körpergewichts und des BMI, jedoch ohne signifikanten Unter-

schied in der mittleren Veränderung zwischen den Gruppen, so dass hierdurch die Ergebnisse nicht beeinflusst wurden. Die Stichprobe wies vor dem Interventionszeitraum im Durchschnitt einen altersadäquaten Entwicklungsstand auf (Tab. 1).

Mit zunehmendem Alter ändern sich hämodynamische Parameter. Der BD und auch die PWV steigen bereits im Kindesalter kontinuierlich an, zugleich sinkt die Herzfrequenz. Daraus resultieren auch Veränderungen an Endorganen, wie z. B. eine Abnahme der diastolischen Funktion des linken Ventrikels oder eine Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse [8]. Bei entsprechenden Risikofaktoren wie Übergewicht und Bewegungsmangel sind diese Veränderungen stärker ausgeprägt. Bei älteren übergewichtigen Hypertonikern konnten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe durch dreimal wöchentliche körperliche Aktivität nicht nur der Blutdruck, sondern auch weitere hämodynamische Parameter günstig beeinflusst werden [42].

Zahlreiche Mechanismen müssen dabei diskutiert werden, wobei neben vasoaktiven Mechanismen und Hormonen (Sympathikus, RAAS-System etc.) insbesondere das Stickoxid (NO) aufgrund einer gesteigerten Aktivität der Stickstoffmonoxid-Synthase durch die regelmäßige körperliche Belastung sicherlich die wesentliche Rolle spielt. In den Mitochondrien des linken Ventrikels ist schon durch moderaten Sport ein vermehrter Anstieg verschiedener Proteine sowie der NADH-Dehydrogenase und ATP-Synthase nachzuweisen, wodurch die bei Hypertonie reduzierte ATP-Produktion kompensiert werden kann [43]. So ist aufgrund der hämodynamischen Verbesserungen zu erwarten, dass bei erhöhter regelmäßiger körperlicher Aktivität schon im frühesten Alter die Funktion und Struktur der Gefäße positiv moduliert werden und zugleich auch ein positiver Effekt auf weitere Endorgane erfolgt.

Des Weiteren verzeichnete die Kontrollgruppe auch einen Anstieg des diastolischen Drucks, wohingegen in der Interventionsgruppe der diastolische Druck sogar noch niedriger war als vor Beginn der Intervention, so dass hier letztendlich eine absolute Differenz des BD-Anstiegs im Verlauf der Beobachtungsphase von 6 mmHg und sogar von 7 mmHg im direkten Gruppenvergleich bei der Kontrolluntersuchung zu verzeichnen war.

Auch wenn die erzielte BD-Senkung gering erscheint, so sieht man zum einen jedoch, dass der in der KK registrierte Anstieg des systolischen BD in der IK ausblieb. Könnte dieser günstige Effekt in den folgenden Lebensjahren stabilisiert werden, so wäre letztendlich solch einem Ergebnis eine nicht unwesentliche epidemiologische Bedeutung zuzusprechen. Betrachtet man diesbezüglich die Daten der ADVANCE-Studie [44], wo durch eine zusätzliche medikamentöse Therapie eine BD-Senkung von im Mittel 5,6 / 2,2 mmHg eine signifikante Reduktion der Morbidität von 9–21 % und der Mortalität von 14–18 % registriert wurde.

Mit dem Gewinn und Erhalt der Fitness der Kinder der IK wäre auch in der Zukunft ein weiterer gesundheitlicher Gewinn zu erwarten, denn einerseits wird in den vergangenen 30 Jahren auch bei Kindern ein kontinuierlicher BD-Anstieg beobachtet [4], andererseits ist sowohl die Wahrscheinlichkeit,

im Erwachsenenalter eine manifeste Hypertonie mit konsekutiven kardiovaskulären Manifestationen zu entwickeln, umso größer, je höher der BD in der Kindheit ist [9, 45–47].

Je besser jedoch die körperliche Fitness, umso niedriger ist auch das Risiko, in Zukunft einen Bluthochdruck zu entwickeln. Die Neudiagnose einer Hypertonie war bei den fittesten Patienten um 20 % seltener als bei denen mit der schlechtesten Fitness [48]. In der älteren Bevölkerung hat sich der Bekanntheitsgrad der Hypertonie sowie der Behandlungs- und Kontrollgrad im Vergleich zu Erhebungen 10 Jahre zuvor deutlich gebessert, bei den Jüngeren hingegen ist im gleichen Zeitraum der mittlere BD auch in Deutschland weiterhin deutlich angestiegen [49].

Nicht zu vergessen sind weitere günstige Einflüsse, die durch eine Zunahme der Fitness erwartet werden können. Bereits durch eine zweiwöchige tägliche Bewegungsintervention wurden bei 13jährigen Kindern sowohl inflammatorische als auch metabolische Parameter positiv verändert [50]. Regelmäßiger Sport vor der Pubertät führt gleichfalls zu einem Anstieg des Knochenmineralgehalts sowie einer deutlichen Zunahme der Knochendichte um jährlich bis zu 2 % [51].

Für zukünftige sportwissenschaftliche Forschungsbemühungen wäre es wünschenswert, neben einer größeren Stichprobe weitere Altersgruppen in die Untersuchungen mit einzubeziehen, um differenzierte Aussagen über die Entwicklung der einzelnen Parameter im Entwicklungsverlauf sowie auch über die Nachhaltigkeit treffen zu können.

Ein präventiver Ansatz mit regelmäßiger körperlicher Aktivität und der Entwicklung eines Gesundheitsbewusstseins zur Vorbeugung späterer kardiovaskulärer Morbidität sollte jedoch möglichst früh, d.h. schon im Kindesalter erfolgen. Bewegung und Sport sollten dabei möglichst freud- und spaßbetont zum Einsatz kommen.

Trotz des im Jahr 2014 beschlossenen Präventionsgesetzes in Deutschland sucht man in unserem Land die dringend benötigte Ausweitung des Schulsports – am besten die tägliche Sportstunde – jedoch immer noch vergebens.

■ Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Literatur:

1. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Anti-hypertensive drug treatment and cardiovascular prevention: an update including 2003–2004 secondary prevention trials. In: Safar ME, O'Rourke MF (eds). *Handbook of hypertension: arterial stiffness in hypertension*. Elsevier, Oxford, 2006; 459–84.
2. Koebnick C, Black MH, Wu J, et al. The prevalence of primary pediatric prehypertension and hypertension in a real-world managed care system. *J Clin Hypertens* 2013; 15: 784–92.
3. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation* 2007; 116: 1488–96.
4. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA* 2004; 291: 2107–13.
5. Chiolerio A, Bovet P, Paradis G. Screening for elevated blood pressure in children and adolescents: a critical appraisal. *JAMA Ped* 2013; 167: 1–8.
6. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Under-diagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* 2007; 298: 874–9.
7. Schaefer F, Litwin M, Zachwieja J, et al. Efficacy and safety of valsartan compared to enalapril in hypertensive children: a 12-week, randomized, double-blind, parallel-group study. *J Hypertens* 2011; 29: 2484–90.

8. Ketelhut R. Blutdruck und kardiale Funktion im Kindesalter. MedReport 2011; 11: 102.
9. Bersenson, G, Sirinivasan S, Newman W, Tracy R, Wattigney W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998; 338: 1650–6.
10. Simonetti GD, Rizzi M, Donadini R, Bianchetti MB. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. J Hypertens 2007; 25: 2370–6.
11. Collier S, Kanaley J, Carhart RJ, et al. Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. J Hum Hypertens 2008; 22: 678–86.
12. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, et al. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. J Clin Hypertens 2011; 13: 332–42.
13. Cha SD, Patel HP, Hains DS, Mahan JD. The effects of hypertension on cognitive function in children and adolescents. Int J Ped Endocrinol 2012; 2012: 891–4.
14. Lande MB, Kupferman JC, Adams HR. Neurocognitive alterations in hypertensive children and adolescents. J Clin Hypertens 2012; 14: 353–9.
15. Huai P, Xun H, Reilly KH, Wang Y, Ma W, Xi B. Physical activity and risk of hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. Hypertens 2013; 62: 1021–6.
16. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. Eur Heart J 2014; 35: 1719–25.
17. Shimizu M, Hoshida S, Ishikawa J, et al. Correlation of central blood pressure to hypertensive target organ damages during antihypertensive treatment: The J-TOP Study. Am J Hypertens 2015; 28: 980–6.
18. Scuteri A, Morrell CH, Orrù M, et al. Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging. Hypertens 2014; 64: 1219–27.
19. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, et al. Haemodynamic, metabolic, and neuro-humoral abnormalities in young normotensive women at high familial risk for hypertension. J Hum Hypertens 2010; 24: 814–22.
20. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, et al. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. Hypert Res 2010; 33: 836–43.
21. Kucorová J, Filipovsky J, Staessen JA, et al. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. Am J Hypertens 2006; 19: 264–9.
22. Bortz J, Döring N. Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaften. Springer, Berlin, 2006.
23. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. Blood Press Monit 2010; 15: 229–31.
24. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009; 27: 1719–42.
25. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (NASPE). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555–76.
26. Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Aufl. Robert Koch-Institut Berlin 2013.
27. Van Bortel LM, Duprez D, Stormans-Kool J, et al. Clinical application of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. Am J Hypertens 2002; 15: 445–52.
28. Ahuja KDK, Robertson IK, Ball MJ. Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. Am J Clinical Nutr 2009; 90: 298–303.
29. Brown C, Barberini L, Dulloo A, Montani J. Cardiovascular responses to water drinking: does osmolality play a role? Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol 2005; 289: 1687–92.
30. Jordan J, Shannon J, Grogan E, Biaggioni I, Robertson D. A potent pressor response elicited by drinking water. Lancet 1999; 353: 723.
31. Kriemler S, Zahner L, Schindler C, et al. Effect of school based physical activity programme (KISS) on fitness and adiposity in primary schoolchildren: cluster randomised controlled trial. BMJ 2010; 340: c785.
32. Vandongen R, Jenner D, Thompson C, et al. A controlled evaluation of a fitness and nutrition intervention program on cardiovascular health in 10- to 12-year-old children. Prev Med 1995; 24: 9–22.
33. Ketelhut K, Mohasseb I, Gericke CA, Scheffler C, Ketelhut RG. Verbesserung der Motorik und des kardiovaskulären Risikos durch Sport im frühen Kindesalter. Dtsch Arztebl 2005; 102: A1128–36.
34. Hansen H, Froberg K, Hyldebrandt N, Nielsen J. A controlled study of eight months of physical training and reduction of blood pressure in children: the Odense schoolchild study. BMJ 1991; 303: 682–5.
35. Stoner L, Lambrick DM, Westrupp N, Young J, Faulkner J. Validation of oscillometric pulse wave analysis measurements in children. Am J Hypertens 2004; 27: 865–72.
36. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. J Hypertens 2008; 26: 523–8.
37. Rajzer MW, Wojciechowska W, Kloczek M, et al. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. J Hypertens 2008; 26: 2001–7.
38. Beck D, Martin J, Casey D, Braith R. Exercise training reduces peripheral arterial stiffness and myocardial oxygen demand in young prehypertensive subjects. Am J Hypertens 2013; 26: 1093–102.
39. Roberts CK, Lee MM, Kiraie M, et al. Strength fitness and body weight status on markers of cardiometabolic health. Med Sci Sports Exerc 2015; 47: 1211–8.
40. Meucci M, Curry C, Baldari C, et al. Effect of play-based summer break exercise on cardiovascular function in adolescents. Acta Paed 2013; 102: e24–8.
41. Benetos A, Salvi P, Lacolley P. Blood pressure regulation during the aging process: the end of the "hypertension era"? J Hypertens 2011; 29: 646–52.
42. Wong A, Figueroa A. Eight weeks of stretching training reduces aortic wave reflection magnitude and blood pressure in obese postmenopausal women. J Hum Hypertens 2014; 28: 246–50.
43. Rocha LA, Oliveira KS, Migliolo L, Franco OL. Effect of moderate exercise on mitochondrial proteome in heart tissue of spontaneous hypertensive rats. Am J Hypertens 2015; pii: hvp160. [Epub ahead of print].
44. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–40.
45. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: The Bogalusa Heart Study. Am J Hypertens 1995; 8: 657–65.
46. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. Circulation 2001; 104: 2815–9.
47. Klumbiene J, Sileikiene L, Milasauskiene Z, Zaborskis A, Shatchkute A. The relationship of childhood to adult blood pressure: longitudinal study of juvenile hypertension in Lithuania. J Hypertens 2000; 18: 531–8.
48. Juraschek SP, Blaha MJ, Whelton SP, et al. Physical fitness and hypertension in a population at risk for cardiovascular disease: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. J Am Heart Assoc 2014; 3: e001268.
49. Robert-Koch-Institut. Der Blutdruck in Deutschland ist gesunken, das Präventionspotenzial bleibt aber hoch. Epl Bull 2015; 5: 33–6.
50. Izadpanah A, Barnard RJ, Almeda AJE, et al. A short-term diet and exercise intervention ameliorates inflammation and markers of metabolic health in overweight/obese children. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012; 303: E542–50.
51. Specker B, Thies NW, Sudhagani RG. Does exercise influence pediatric bone? A Systematic Review. Clin Orthop Relat Res 2015; 473: 3658–72.

Sascha Ketelhut MA

Geboren in Berlin. Studium Sportwissenschaft und Politikwissenschaften an der Leibniz-Universität Hannover, danach Sportwissenschaft am sportwissenschaftlichen Institut der Humboldt-Universität zu Berlin mit Bachelor of Arts in Sportwissenschaft und Rehabilitationswissenschaften. Im Anschluss Studium an der selbigen Universität im Master Sportwissenschaft mit dem Schwerpunkt Sport und Leistung. Durch herausragende Studienleistungen wurde er als Stipendiat des Deutschlandstipendiums von der Schering-Stiftung gefördert. 2015 Beendigung des Studiums mit dem akademischen Grad Master of Arts mit Auszeichnung. Seit Oktober 2015 Lehre und Forschung als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Department Sportwissenschaft, Abteilung Trainingswissenschaft & Sportmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter der Leitung von Prof. Dr. Kuno Hottenrott. Mitglied am Institut für Leistungsdiagnostik und Gesundheitsförderung (ILUG). Doktorand an der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Forschungsschwerpunkte im Gebiet der Trainingssteuerung sowie der nicht-medikamentösen Herz-Kreislaufprävention, speziell im Bereich der Hämodynamik. Zahlreiche Publikationen in medizinischen und sportwissenschaftlichen Fachzeitschriften, zahlreiche Vorträge und Präsentationen im In- und Ausland sowie mehrere Wissenschaftspreise und Stipendien.

Mitglied in zahlreichen Fachgremien, wie der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft e.V. (DVS), dem American College of Sports Medicine (ACSM), der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL, im Forum junge Hypertensiologen der DHL sowie Research Fellow der International Society of Hypertension (ISH).



Was gut für alle ist, ist nicht immer gut für jeden „Medizin nach Leitlinien“ und „personalisierte Medizin“: Zwei inkompatible Konzepte?

G. Mayer

Kurzfassung: In den letzten Jahren haben Leitlinien in der Praxis der klinischen Medizin eine dominierende Rolle übernommen, manche von ihnen wurden sogar in gesundheitspolitische Vorgaben übernommen. Die Basis der Leitlinien bilden vor allem Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), die in der Rangliste der Evidenz weit über der persönlichen Meinung des Arztes rangieren. Während allerdings Leitlinien das Wohl der Gruppe im Auge haben, ist der Arzt mit individuellen Patienten konfrontiert, bei denen die leitliniengetriebene Medizin nicht immer zum besten Ergebnis führt. Wenn nun strenge Vorgaben eine von der Leitlinie abweichende Haltung massiv erschweren, entsteht ein Spannungsfeld, welches oft reflexartig zu einer Ablehnung der „evidence based medicine“ (EBM) führt. In der Analyse von RCTs geht man davon aus, dass das mittlere Verhalten der untersuchten Population das einzelne Individuum gut repräsentiert, dies wird von Anhängern der „personalisier-

ten“ Medizin (PM) vehement bestritten. Ein Kompromiss wäre es zu versuchen, unsere Patienten viel besser als bisher zu charakterisieren, bevor sie in RCTs eingeschlossen werden. Dies könnte die Distanz zwischen EBM und PM reduzieren und so auf der einen Seite einen diagnostischen und therapeutischen „Wildwuchs“ verhindern, auf der anderen aber einen stärker individualisierten Zugang in der klinischen Medizin ermöglichen.

Schlüsselwörter: Evidence-based Medicine, personalisierte Medizin, Leitlinien

Abstract: Guideline based medicine and personalized medicine: two incompatible concepts? Guideline driven clinical medicine has gained a dominant role in recent years, actually some of the guidelines have been turned even into health care policies. Guidelines are based on the results of randomized, controlled trials (RCTs) and their results are much higher ranked in the

hierarchy of evidence when compared to personal opinion. Yet guidelines try to optimize the outcome of a group, whereas clinicians are confronted with individual patients, in whom guideline driven medicine does not always lead to the best possible outcome. If regulations are strict this discrepancy will lead to an immediate rejection of guideline suggestions by clinicians, who will ask for “personalized medicine” (PM). Whereas the analysis of RCTs assumes that the mean response in the trial reflects every member of the population studied well, PM proponents strongly argue against this. One way to advance is to try to better characterize our patients before they enter RCTs as this will allow maintaining diagnostic and therapeutic rationale but nonetheless move the area into a more “personalized” approach. **J Hypertonie 2016; 20 (1): 11–5.**

Keywords: Evidence-based medicine, personalized medicine, guidelines

■ Einleitung

Die enorme Zunahme des medizinischen Wissens in den letzten Jahrzehnten hat dazu geführt, dass es immer schwieriger wird, klinische Entscheidungen nach dem letzten Stand der Erkenntnisse zu treffen. Dies hindert weder Patienten noch die Gesellschaft, dies vehement zu fordern. Nachdem Fachbücher wenig flexibel sind und oft nur im Abstand von mehreren Jahren neu aufgelegt werden, versuchen viele Gebiete der Medizin dieses Dilemma zu lösen, indem sie, wie bereits von Cochrane empfohlen, Leitlinien publizieren und regelmäßig erneuern [1].

In der Nephrologie gibt es mehrere Organisationen, die sich dieser Aufgabe verschrieben haben. In der KDIGO-Gruppe treffen sich Experten, um nach einem mehrmonatigen Diskussionsprozess schlussendlich Empfehlungen zu bestimmten Themen abzugeben [2]. Sie folgen dabei dem „Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation“- (GRADE-) System, stufen die jeweils vorhandene Evidenz als A (hoher Evidenzgrad) bis D (sehr geringer Evidenzgrad) ein und geben den resultierenden Leitlinien den Level 1 (stark) oder 2 (schwach oder „je nach Ermessen“). Bei Level-1-Empfehlungen gehen die Autoren davon aus, dass ein informierter Patient fast immer diesem Vorschlag folgen würde (inwieweit wirklich alle Patienten vollständig informiert sind, sei allerdings dahingestellt; siehe dazu auch einige kritische Anmerkungen im folgenden Text).

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck

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

KDIGO meint auch, dass sich diese Vorgaben dazu eignen, die Basis einer „performance measure or health care policy“ zu sein, also eines messbaren Qualitätsziels oder einer allgemeinen gesundheitspolitischen Vorgabe.

In den „KDIGO Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease“ [3] findet sich als eine Level-1-Empfehlung, dass bei erwachsenen Patienten mit einer Nierenerkrankung der Hämoglobinwert nicht gezielt durch eine Therapie mit einem rekombinanten Erythropoietin oder ESA (erythrocyte stimulating agent) über 130 g/l angehoben werden darf. Ganz allgemein wird empfohlen (allerdings Level 2C), dass ESAs bei Erwachsenen mit einer Nierenerkrankung eigentlich nicht verwendet werden sollen, um die Hämoglobinwerte kontinuierlich über 115 g/l zu halten. Allerdings wird einschränkend angemerkt, dass sich bei manchen Patienten die Lebensqualität bei geringerer Anämie verbessert und bei diesen, nachdem sie über die Risiken entsprechend aufgeklärt wurden, die ESA-Therapie auch intensiviert werden kann. Diesen Empfehlungen liegen die Ergebnisse mehrerer prospektiver, randomisierter Studien (randomized controlled trials, RCTs) zu Grunde, in denen bei Hämodialysepatienten oder Patienten mit einer chronischen, nicht dialysepflichtigen Nierenerkrankung und einer Anämie unter einer mehr oder weniger aggressiven ESA-Therapie unterschiedliche Hämoglobinwerte angestrebt wurden. In Summe fand sich kein Vorteil von höheren Zielhämoglobinwerten, ganz im Gegenteil kam es häufiger zu unerwünschten, klinisch durchaus signifikanten Nebenwirkungen (z. B. thromboembolischen Ereignissen).

Trotzdem wurde in der einzigen Studie bei Dialysepatienten eine interessante Beobachtung gemacht. Besarab et al. behan-

delten zwei Gruppen mit einem ESA-Produkt; in einer wurde ein Hämatokrit von 30 % (Hämoglobin ca. 100 g/l), bei der anderen von 42 % (Hämoglobin ca. 140 g/l, also über den derzeit gültigen oberen Grenzwerten) angestrebt [4]. Es zeigte sich, dass unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit die Mortalität am höchsten war, wenn es nicht gelang, den angestrebten Hämatokrit auch zu erreichen. Wenn dies gelang, war die Sterblichkeit deutlich geringer, am niedrigsten war die Mortalität aber interessanterweise, wenn 42 % angestrebt und auch erreicht wurden. Natürlich kann man nicht ausschließen, dass es sich bei diesen Patienten *a priori* um eine „gesündere“ Subpopulation handelte, allerdings wäre es auch möglich, dass höhere Hämatokritwerte als jene, die derzeit in den Leitlinien empfohlen werden, zumindest bei einer Subgruppe von Patienten auch ursächlich die Prognose verbessern, wenn sie mit vertretbarem Aufwand erreicht werden können. Um diese Frage zu beantworten, müsste man Patienten mit einem ESA behandeln und anschließend jene, bei denen ein Hämatokrit von 42 % erreichen, in eine randomisierte Studie aufnehmen, in der das Ziel in einer Gruppe ein Hämatokrit von 42 % und in der anderen von 30 % wäre.

Eine derartige Studie wird es aber wahrscheinlich nicht mehr geben, weil sie massiv gegen die Leitlinien verstoßen würde und die pharmazeutische Industrie kein Interesse hat, diese Untersuchung finanziell zu unterstützen. Inzwischen wurde auch *de facto* über die Beipacktexte der Präparate eine entsprechende „health care policy“ implementiert. So findet sich für das Präparat Aranesp® darin der Hinweis, dass der Hämoglobinwert auf maximal 120 g/l angehoben werden darf. Nachdem ESAs immer noch eher teure Produkte sind, ist diese Entwicklung für die Kostenträger durchaus ebenfalls erfreulich. Die auf medizinischer Evidenz aufgebaute Leitlinie von KDIGO hat also letztendlich zu einer allgemeinen Vorschrift geführt, welche zwar für eine große Gruppe von Patienten mit renaler Anämie ein akzeptables Vorgehen darstellt, damit jedoch nicht auch notwendigerweise für alle Erkrankten das Beste ist.

In den Leitlinien der American Diabetes Association zur Therapie der diabetischen Nephropathie [5] findet sich der Hinweis, dass Typ-II-Diabetiker mit einer Albuminurie zwischen 30 und 300 mg/Tag einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-2-Rezeptorblocker erhalten sollen, bei Patienten mit einer Albuminurie > 300 mg/Tag werden diese Medikamente absolut empfohlen (Evidenzlevel A). Eine der wesentlichen Studien, die zu dieser Empfehlung geführt haben, ist das IDN-Trial bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und einer Proteinurie über 900 mg/Tag. Die Teilnehmer wurden entweder mit dem Angiotensinrezeptor-Blocker Irbesartan, dem Kalziumantagonisten Amlodipin oder Placebo behandelt [6]. Der primäre Endpunkt der Studie (Verdopplung des Serumkreatinins, terminale Niereninsuffizienz oder Tod) trat unter Irbesartan zwar signifikant seltener auf als in den anderen Gruppen, immer noch aber innerhalb von 5 Jahren bei fast 50 % der Studienteilnehmer. Nachdem eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems nicht ohne Risiko ist (akutes Nierenversagen, Hyperkaliämie, evt. Angioödeme), müsste man eigentlich einwenden, dass bei dieser großen Anzahl von Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist und die amerikanische Leitlinie diesen Umstand entweder ignoriert oder aber zumindest akzeptiert.

Das Problem der eigentlich mangelhaften Effizienz vieler moderner Therapien hat kürzlich auch Schork eindrucksvoll beschrieben. Die sogenannte „number needed to treat“ für die 10 umsatzstärksten Medikamente in den USA liegt zwischen 4 und 25, bei Statinen sogar bei zirka 50 [7]. Der „number needed to harm“ wird ohnehin wesentlich weniger Beachtung geschenkt (*vide infra*).

■ Warum ist die Umsetzung von Leitlinien und gesundheitspolitischen Vorgaben im klinischen Alltag schwierig?

Je mehr *a priori* sinnvolle Möglichkeiten des Vorgehens in der Diagnostik oder Therapie bei einem Patienten zur Verfügung stehen, desto größer ist das Risiko, dass sich eine medizinische Entscheidung letztendlich als falsch herausstellt. Dieses Dilemma ähnelt jenem eines Börsenmaklers, der den Auftrag erhält, Aktien zu kaufen. Natürlich wird er vor allem in jene Papiere investieren, welche eine positive Aussicht auf Gewinn haben, trotzdem können die Kurse steigen oder fallen. In der Finanzwelt wird das Risiko reduziert, indem man ein Bündel von verschiedenen Aktien erwirbt. Wenn 100 Aktionäre in ein derartiges Finanzprodukt investieren, nimmt das Risiko der Gruppe, aber auch jenes des einzelnen Aktionärs ab. Ein Spannungsfeld zwischen „health care policy“ und einer Entscheidung am Krankenbett entsteht nun, wenn man dieses Konzept unkritisch in den medizinischen Alltag überträgt. Eine sinnvolle Vorgabe oder Leitlinie reduziert das Risiko der Gruppe (die Prämisse, nur Aktien zu kaufen, die wahrscheinlich Gewinne bringen, entspricht der Vorgabe, bei Patienten mit renaler Anämie den Hämatokrit durch eine ESA-Therapie nicht über 130 g/l anzuheben). Im Gegensatz zur Finanzwelt kann der Gewinn aber nicht auf alle Mitglieder der Gruppe gleichmäßig aufgeteilt werden (alle Aktionäre profitierten, aber nicht alle Patienten). Während die Gesundheitspolitik am optimalen Ergebnis einer Gruppe interessiert ist, hat der Kliniker am Krankenbett die Verpflichtung, für jedes Individuum das Beste zu erreichen [8].

Diese veränderte Perspektive des Risikos ist auch für das von Rose beschriebene „prevention paradox“ typisch. Allgemeine Präventionsstrategien, die auf der Ebene der Gesamtbevölkerung große Auswirkungen haben, erzeugen meist bei den einzelnen Betroffenen und deren Ärzten wenig Enthusiasmus, weil das Individuum davon wenig profitiert (zum Beispiel Reduktion der Kochsalzzufuhr und damit assoziiert individuell relativ geringe Blutdrucksenkung). Gezielte individuelle Interventionen hingegen helfen der Allgemeinheit wenig, werden aber mit viel Eifer und Interesse befolgt [9].

In den bei Gesundheitsökonomien beliebten „cost-utility“-Analysen wird den Kosten einer Intervention (in Geldeinheiten gemessen) eine Bewertung des Erfolges, oft in Form der „quality adjusted life years“ (QUALYs), gegenüber gestellt. Wenn eine Therapie das Leben um 3 Jahre verlängert, die Lebensqualität in diesen Jahren aber auf die Hälfte des Normalwertes reduziert wird, ergibt dies 1,5 QUALYs und damit kann man die mit der Intervention verbundenen Kosten für die Allgemeinheit berechnen. Die Quantifizierung der Lebensqualität reflektiert dabei allerdings wieder das Empfinden einer Gruppe, muss aber in keiner Weise die Wertung jedes ein-

zelen Patienten widerspiegeln. Wenn allerdings eine gesundheitspolitische Vorgabe auf Basis der Daten erstellt wird (i.e. diese oder jene Therapie wird nicht angeboten, weil eben relativ zu teuer), entsteht für den behandelnden Arzt und den Patienten ein großes Problem.

Bei all dieser Kritik an Vorgaben und Leitlinien stellt sich die Frage, ob es nicht besser wäre, insbesondere bei „knappen“ Entscheidungen (Ist Therapie A wirklich besser als Therapie B?) oder bei multimorbiden Patienten mit teilweise widersprüchlichen Therapieempfehlungen der einzelnen Erkrankungen das Risiko zu streuen, statt durch Leitlinien Behandlungs- oder Diagnoseschemata zu vereinheitlichen? Börsenmakler verfolgen diese Strategie, indem sie in ihr Aktienportfolio verschiedene Papiere aufnehmen, deren Kurse sich im Idealfall voneinander in der Zukunft völlig unabhängig (aber natürlich hoffentlich positiv) entwickeln. In ihrem Artikel „Why some healthcare policies don't make sense at the bedside“ vertreten Asch et al. in einem Analogieschluss daher auch die Meinung, dass insbesondere, wenn unterschiedliche mögliche Therapie- oder Diagnosestrategien miteinander kaum korrelieren, die Diversifikation des Vorgehens und nicht die Vereinheitlichung zur Pflicht wird [8].

■ Evidence-based medicine (EBM), die Grundlage von gesundheitspolitischen Vorgaben oder personalisierte Medizin: Entweder – Oder?

Kliniker haben von Natur aus einen Hang zur individualisierten (personalisierten) Medizin und damit verbunden eine Abneigung gegen den „one size fits all“-Geschmack, der Leitlinien anhaftet. Sie argumentieren, dass Vorgaben, wenn sie schon gemacht werden, mehr patienten- als krankheitsbezogen sein sollten, um damit zumindest dem Problem der Multimorbidität besser Herr werden zu können. Auch das Argument der Kritiker, dass die Hierarchie der EBM (RCTs sind wichtiger als Beobachtungen) das exakte Gegenteil davon ist, wie medizinischer Fortschritt üblicherweise entsteht, kann nicht von der Hand gewiesen werden. Echte Innovation im Bereich der Medizin geht häufig von der interessanten Beobachtung aus, aber kaum vom Ergebnis eines RCTs. Vertreter der EBM waren auf der anderen Seite vor diagnostischem und therapeutischem Wildwuchs, wenn die grundlegenden Methoden der rationalen medizinischen Entscheidungsfindung außer Kraft gesetzt werden.

Die Auseinandersetzung zwischen EBM und personalisierter Medizin ist vielschichtig. Sie enthält die Frage, ob die Medizin nun eine Wissenschaft oder eine Kunst ist, ebenso wie die Diskussion, ob das allgemeine oder individuelle Wohlergehen wichtiger ist. Derzeit kann auf diese Fragen wohl niemand eine definitive Antwort geben und vielleicht existiert diese auch nicht. David Sackett war sich dieses Problems durchaus bewusst und hat in seiner idealisierten Definition der EBM beiden Bereichen Platz eingeräumt, indem er postulierte: „*The practise of evidence-based medicine means integrating individual clinical expertise and patient preference with the best available external evidence*“ [10]. Im Gegensatz zu seiner eigenen Forderung hat Sackett der persönlichen Meinung

in seiner Pyramide der Evidenz eine weit schlechtere Stellung eingeräumt als den Ergebnissen eines RCTs und in der Praxis wurde der Ansatz, der von einer Gleichberechtigung von individuellem Zugang und externer Evidenz ausgeht, in den letzten Jahren (zumindest in der Meinung des Autors) verlassen und das Ergebnis eines RCT zum alles dominierenden Kriterium hochstilisiert, obwohl man sich einiger Schwächen durchaus bewusst ist.

Zum ersten haben RCTs den primären Zweck, die Effizienz eines Medikaments zu beweisen, um bei Behörden eine Zulassung für bestimmte Indikationen zu erreichen; Sicherheitsaspekte stehen dabei nicht im Vordergrund. Diese werden in Beobachtungsstudien oft besser erfasst, auch wenn letztere in der Rangliste der EBM eine geringere Wertigkeit haben. Es ist auch wahrscheinlich, dass Patienten, die in ein RCT eingeschlossen werden, nicht jene multimorbiden Menschen repräsentieren, die in der klinischen Praxis tatsächlich behandelt werden (je schwieriger der Patient, desto weniger Evidenz).

Im Zusammenhang mit dem Thema dieser Arbeit gibt es aber eine besondere zusätzliche Problematik: Derzeit wird davon ausgegangen, dass der mittlere Effekt einer Therapie in einem RCT die Effizienz bei einzelnen Studienteilnehmern gut abbildet (i.e. ein homogenes Ansprechen vorliegt). Wenn man bereits in der Phase der Studienplanung eine Inhomogenität der Population vermutet, versucht man diese über eine Stratifizierung vor der Randomisierung zu reduzieren. Obwohl diese Strategie die Inhomogenität nicht beseitigt, kann man damit eventuell Post-hoc-Subgruppenanalysen vermeiden, da diese von Statistikern in Bezug auf die Validität stark angezweifelt werden. Senn et al. [11–14] weisen aber auf drei Fehlerquellen hin, die auch bei bestem Bemühen nicht oder nur sehr lückenhaft durch die derzeit übliche Analyse von RCTs erfasst werden können:

- (1) die Variabilität zwischen den Patienten,
- (2) die Interaktion zwischen Patient und Therapie (i.e. die Tatsache, dass die Unterschiede zwischen den geprüften Therapieformen von Patient zu Patient verschieden sind) und
- (3) Schwankungen der Therapieeffizienz bei einzelnen Patienten über die Zeit.

Überlegungen wie diese sind wohl die Ursache dafür, dass der Ruf nach Abkehr von der Leitlinienmedizin hin zur „precision medicine“ oder „personalized medicine“ (PM) oder zumindest zur „targeted therapy“ immer lauter wird. Die Tabelle 1 fasst einige der wesentlichen konzeptionellen Unterschiede zwischen den beiden Ansichten zusammen.

PM hat ihren Ursprung wahrscheinlich in der klinischen Pharmakologie. Garrod et al. sprachen bereits 1909 von einer „chemical individuality“ und vertraten die Ansicht, dass die Evolution Idiosynkrasien im Zusammenhang mit der Wirkung von Medikamenten erklärt [15]. In der 50iger-Jahren des 20. Jahrhunderts wurden schwere Nebenwirkungen beschrieben, die aber nur bei wenigen Patienten auftraten und 1959 prägte Vogel schlussendlich der Begriff „Pharmakogenetik“ [16], welcher seit der Verfügbarkeit von DNA-Arrays in „Pharmakogenomik“ geändert wurde. Obwohl die Zeitschrift *Science* noch vor wenigen Jahren prognostizierte, dass die Entschlüsselung des genetischen Codes rasch zur personalisierten Medizin

Tabelle 1: Wesentliche konzeptionelle Unterschiede zwischen EBM und PM

	EBM	PM
Statistische Homogenität	wird angenommen	wird bezweifelt
Statistische Heterogenität	wird (meist) ignoriert	wird a priori angenommen
Mittelwert	repräsentiert die Population gut	repräsentiert die Population nicht gut
Stratifizierung vor Randomisierung	(meist) nicht nötig	ideal, um Extreme zu studieren
Analyse von Heterogenität im Behandlungseffekt	nicht notwendig	notwendig, wenn es keine Stratifizierung gab

EBM = Evidence-based Medizin, PM = Personalized Medicine

führen wird, wissen wir inzwischen, dass die Fragestellung viel komplexer ist und neben der reinen Genetik viele andere Ebenen – von der Epigenetik bis zur Metabolomic – ebenfalls eine Rolle spielen.

Nachdem es also noch ein weiter Weg ist, bis tatsächlich die PM in die Klinik Einzug halten kann, stellt sich die Frage, ob es nicht möglich wäre, Aspekte der PM in die Praxis der EBM (und vor allem die Planung von RCTs) verstärkt mit einzubauen. So könnte man zum Beispiel auf die Individualität der einzelnen Patienten stärker Rücksicht nehmen. Genetische Merkmale (wie z. B. die Charakterisierung des Cytochrom-P450-Systems), welche es erlauben, die Pharmakokinetik von bestimmten Medikamenten vorherzusagen, ermöglichen eine Stratifizierung von Patienten, wobei diese Option besonders bei Medikamenten mit einem engen therapeutischen Fenster interessant ist. Schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob und – wenn ja – wie Studien zur pharmakodynamischen Wirkung von Substanzen mit einem Fokus auf PM durchgeführt werden können. Prinzipiell sollte dafür vorab zumindest in Grundzügen bekannt sein, wie häufig eine von der „Norm“ abweichende, also individuelle Reaktion auftritt. Ein völlig zufälliges Ansprechen auf ein Medikament ist eher selten, da im Laufe der Evolution viele Körperfunktionen relativ homogen vererbt wurden. Sehr seltene Wirkungen (ca. < 1 % der behandelten Patienten) sind schwer zu erfassen und es wäre notwendig, eine große Anzahl von Probanden vorab zu untersuchen. Am besten eignen sich daher für diesen Zugang wahrscheinlich klinisch relevante Beobachtungen, die mit einer Häufigkeit zwischen 1 und 10 % auftreten. Die Frage, ob derartige Phänomene eher genetisch oder umweltbedingt auftreten, kann dann an Zwillingen studiert werden. Man geht zum Beispiel davon aus, dass Unterschiede zwischen mono- und heterozygoten Probandenpaaren eher durch Umwelteinflüsse entstehen (obwohl nicht bewiesen ist, dass Umweltfaktoren tatsächlich nur bei heterozygoten Geschwisterpaaren eine Rolle spielen und wahrscheinlich das genetische Material auch bei homozygoten Zwillingen nicht zu 100 % übereinstimmt). Klarerweise können in derartigen Studien aber nicht alle Medikamente untersucht werden. „Repeating drug administration“-Untersuchungen, bei denen ein Medikament den Probanden immer wieder verabreicht wird, erlauben es intra- und interindividuelle Schwankungen in der Pharmakokinetik und -dynamik zu erfassen (zumindest wenn bestimmte Voraussetzungen gegeben sind, wie zum Bei-

spiel das Fehlen eines Gewöhnungseffektes). „Replicate cross over“-Studien sind eine Erweiterung dieses Konzepts.

Prinzipiell gehen die oben ausgeführten Studienplanungen aber davon aus, dass die Patienten, welche behandelt werden, zwar individuelle Unterschiede aufweisen, aber zumindest durch eine einzige, gut definierte Erkrankung charakterisiert werden. Allerdings ist unklar, ob es die derzeit oft auf phänotypische Beschreibungen ausgerichtete Klassifizierung von Erkrankungen wirklich erlaubt, homogene Populationen zu bilden. Dazu ein Beispiel aus der Nephrologie: Bei 30 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nimmt im Laufe der Erkrankung die glomeruläre Filtrationsrate (ein rein funktioneller Marker, der per se bei Veränderungen keine Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Pathophysiologie erlaubt) ab. Lange Zeit wurde hier die Diagnose einer diabetischen Nephropathie gestellt und der Patient dann leitliniengetreu behandelt. Inzwischen ist klar, dass der Phänotyp „reduzierte glomeruläre Filtrationsrate und Diabetes mellitus Typ 2“ keineswegs ein in Bezug auf die zugrunde liegende Pathophysiologie homogenes Geschehen ist. Somit kann man auch davon ausgehen, dass die klinische Beobachtung, dass manche dieser Patienten z. B. auf eine ACE-Hemmertherapie gut ansprechen und andere nicht, weniger auf patientenbezogene Faktoren zurückzuführen ist als vielmehr auf die Tatsache, dass verschiedene Erkrankungen mit ähnlichem Phänotyp mit ein- und demselben Medikament behandelt wurden. Schork hat kürzlich zusammengefasst, wie man diesem Problem, welches letztendlich zumindest im Vergleich zum Status quo ebenfalls einen verstärkten personalisierten Zugang in Studien notwendig macht, begegnen kann [7].

Bei einem „enrichment“- oder „targeted“-Design wird bei den Patienten ein diagnostischer Test durchgeführt und nur jene mit einem bestimmten Ergebnis in die Studie eingeschlossen. Dieser Studientyp eignet sich am besten für Situationen, in denen eine starke biologische/pathophysiologische Grundlage dafür vorliegt, genau diesen Test zu verwenden oder wenn Phase-2-Studien mit dem Medikament zeigen, dass Test-negative oder -positive Patienten auf die Therapie kaum bzw. besonders gut ansprechen. Zuerst ausgeschlossene Patienten können später untersucht werden, wenn sich zum Beispiel herausstellt, dass die Therapie keine signifikanten Nebenwirkungen hat. „Run-in-Design“-Studien sind eine Ausweitung des oben beschriebenen „enrichment“-Modells. Dabei benutzt man einen vorab definierten kurzfristigen pharmakodynamischen Effekt der Therapie (zum Beispiel eine immunologische Reaktion oder eine Reduktion der Albuminurie), um die Patienten danach zu randomisieren. Eine Variante dieser „run in“-Studien ist, dass man während der ersten Phase allen Patienten die Standardtherapie verabreicht und nur jene randomisiert, die nicht auf diese ansprechen. Wenn es keinen Parameter gibt, der es erlaubt, ein „Ansprechen“ oder „Nicht Ansprechen“ klar zu definieren oder ein Biomarkerpanel dafür notwendig ist, kann eine Studie auch nach dem sogenannten „adaptive enrichment“-Design entworfen werden. In den letzten Jahren wurden für diese Formen der Studien auch die statistischen Grundlagen für die Aufarbeitung der Ergebnisse erarbeitet.

Wenn es zu einer Erkrankung viele molekulare Daten über die Pathophysiologie gibt, können diese in einer gemeinsamen Plattform zusammengefasst werden. Diese kann herangezo-

gen werden, um auf dieser Datenbasis „enrichment design“-Studien durchzuführen. Der Vorteil der gemeinsamen Plattform liegt u.a. auch darin, dass es möglich ist, neben verschiedenen Medikamenten auch die Plattform selbst als diagnostisches Werkzeug etablieren und validieren zu können („umbrella“-Design-Studien). Das „basket trial“-Design stützt sich auf die Tatsache, dass bei manchen, nach dem klassischen Schema unterschiedlichen Erkrankungen ein- und derselbe pathophysiologische Mechanismus aktiv ist und es damit sinnvoll erscheint, ein bestimmtes Medikament einzusetzen.

Der wesentliche Vorteil dieser modernen Designs ist, dass durch die Personalisierung (oder eher Stratifizierung) und Vorselektion eine deutliche Steigerung der Effizienz der Studie erreicht werden kann, da man davon ausgeht, dass mehr „Responder“ auf die zu testende Therapie eingeschlossen werden. Wie viele Endpunkte in einer Studie erreicht und damit wie viele Patienten eingeschlossen werden müssen, kann durch die folgende Gleichung ermittelt werden:

$$D = 4 \times \frac{(Ka + Kb)^2}{\log HR^2},$$

wobei D die notwendige Anzahl von Endpunkten ist, welche in einer Studie auftreten müssen, um bestimmte statistische Kriterien zu erfüllen. Wenn man bei einem zweiseitigen Test einen Fehler erster Ordnung von 5 % und eine Mächtigkeit von 90 % vorgibt, ist Ka 1,96 und Kb 1,28. D hängt damit ausschließlich von der Hazardratio (HR) ab, welche *de facto* den Unterschied des Risikos für den Endpunkt in den beiden Gruppen der Studie angibt. Zwischen der Risikoreduktion und der notwendigen Studienpatientenzahl gibt es also eine lineare Beziehung. Allerdings nimmt natürlich bei den oben beschriebenen Studienplänen die Zahl der Patienten, welche voruntersucht werden müssen, zu.

Trotz der meist zu erreichenden Kostenreduktion in Bezug auf die Studie sind derartige Designs in der pharmazeutischen Industrie nicht sehr beliebt, weil damit der potentielle Markt *a priori* segmentiert wird. Allerdings gibt es Felder in der Medizin (wie die Nephrologie), in denen der „one size fits all“-Einschluss von Patienten in Studien in der letzten Zeit häufig dazu geführt hat, dass die Wirksamkeit von neuen innovativen Medikamenten nicht nachgewiesen und deren Entwicklung sehr spät und nach enormen Kosten wieder eingestellt werden musste. Somit ist zu hoffen, dass trotzdem diese neuen und innovativen Zugänge dazu führen werden, dass die Grundprinzipien der externen Evidenz, auf denen die EBM basiert, erhalten bleiben und die berechtigte Kritik der Anhänger der personalisierten Medizin berücksichtigt werden.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

■ Relevanz für die Praxis

Leitlinien sind ein wichtiger Teil der klinischen Medizin. Allerdings gibt es sehr wohl viele Gründe, warum in bestimmten Fällen von Empfehlungen abgegangen werden kann und soll. Die zunehmende Forderung nach „personalisierter“ Medizin wird dazu führen, dass sich auch das Konzept der „evidence based medicine“ verändern wird.

Literatur:

- Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 982–8.
- www.kdigo.org
- KDIGO. Clinical practise guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 952–60.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–90.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (S1): S1–S90.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
- Schork NJ. Time for one-person trials. *Nature* 2015; 520: 609–11.
- Asch DA, Hershey JC. Why some health care policies don't make sense at the bedside. *Ann Intern Med* 1995; 122: 846–50.
- Rose G. Strategies of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J* 1981; 282: 1847–51.
- De Leon J. Evidence based medicine versus personalized medicine. Are they enemies? *J Clin Psychopharmacol* 2012; 2: 153–64.
- Senn SJ. Applying results of randomized trials to patients. N of 1 trials are needed. *BMJ* 1998; 317: 537–8.
- Senn SJ. Individual therapy: new dawn or false dawn? *Drug Inform J* 2001; 35: 1479–94.
- Senn SJ. Individual response to treatment: is it a valid assumption? *BMJ* 2004; 329: 966–8.
- Senn S, Rolfe K, Julious SA. Investigating variability in patient response to treatment – a case study from a replicate cross-over study. *Stat Methods Med Res* 2011; 20: 657–66.
- Garrod AE. Inborn errors of metabolism. Oxford University Press, London, 1909.
- Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Erg Inn Med Kinderheilk* 1959; 12: 52–125.
- Science. New research horizons. *Science* 1997; 278: 2039.

Univ.-Prof. Dr. med. Gert Mayer

Geboren 1959. 1977–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1989–1991 Max-Kade-Forschungsstipendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (Abteilung für Nephrologie, Stanford University). 1991 Facharzt für Innere Medizin und Ernennung zum Oberarzt, 1992 Universitätsdozent für Innere Medizin (Habilitation: „Kardiovaskuläre und leistungsphysiologische Effekte der Therapie der renalen Anämie mit rekombinantem humanem Erythropoietin“), 1993 Additivfacharzt für Nephrologie. 1997 Amtstitel „Außerordentlicher Universitätsprofessor“. 1999 Berufung zum Universitätsprofessor für Innere Medizin mit besonderer Berücksichtigung der Nephrologie an der Universität Innsbruck und Ernennung zum Leiter der neu errichteten Klinischen Abteilung für Nephrologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin. Seit 2008 Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck.



Die SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) – Müssen wir jetzt die Guidelines umschreiben?

Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)

T. Weber¹, S. Horn², J. Slany³, B. Watschinger⁴, R. R. Wenzel⁵, R. Zweiker⁶

Kurzfassung: Die rezent veröffentlichte, randomisierte SPRINT-Studie untersuchte 2 verschiedene systolische Blutdruckzielwerte bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko: unter 120 mmHg (intensivierte Therapie) und unter 140 mmHg (Standardtherapie). In der intensivierten Gruppe wurde ein mittlerer systolischer Blutdruck von 121 mmHg erreicht, in der Standardtherapie ein mittlerer systolischer Blutdruck von 136 mmHg. Nach einem Follow-up von 3,26 Jahren wurde die Studie vorzeitig beendet, weil sich in der intensivierten Gruppe ein signifikanter, klinisch bedeutsamer Vorteil fand: Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, andere akute Koronarsyndrome, Schlaganfall, Herzinsuffizienz) trat um (relative) 25 % weniger häufig auf (NNT 61). Die Gesamtsterblichkeit wurde um (relative) 27 % verringert (NNT 90). In der intensivierten Gruppe traten Hypotensionen, Synkopen, Elektrolytstörungen und akute Verschlechterungen der Nierenfunktion häufiger auf. Bemerkenswert ist die Art der Praxis-Blutdruckmessung, die automatisiert nach 5 Minuten in Ruhe und ohne Anwesenheit eines Arztes durchgeführt wurde. Weiters war ein Orthostasetest ob-

ligat. Nicht eingeschlossen in die Studie waren u.a. Typ-2-Diabetiker, Patienten jünger als 50 Jahre, Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall und solche mit Herzinsuffizienz. Die ÖGH empfiehlt auf Basis früherer Studien und der SPRINT-Studie Blutdruckwerte von unter 130 mmHg systolisch (Blutdruckziel 120 mmHg) bei Patienten, die dem Profil der SPRINT-Studie entsprechen und das niedrigere Blutdruckniveau vertragen.

Schlüsselwörter: SPRINT-Studie, Blutdruckzielwerte, kardiovaskuläre Ereignisse, Praxis-Blutdruckmessung

Abstract: In the recently published SPRINT trial, patients were randomly assigned to a systolic blood pressure goal of less than 120 mmHg (intensive therapy) or less than 140 mmHg (standard therapy). The trial was prematurely terminated at 3.26 years owing to a significantly lower rate of the primary composite outcome (myocardial infarction, other acute coronary syndromes, stroke, heart failure, or death from cardiovascular causes) in the intensive-treatment group (relative risk

reduction 25%, NNT 61). All-cause mortality was also significantly lower in the intensive treatment group (relative risk reduction 27%, NNT 90). Serious adverse events of hypotension, syncope, electrolyte abnormalities, and acute kidney injury or failure, occurred more frequently in the intensive treatment group. Of note, office blood pressure was measured automatically after 5 minutes of rest, without a physician being present. In addition, testing for orthostatic blood pressure fall was mandatory. Patient groups not included in the trial were diabetics, patients younger than 50 years of age, patients with a prior stroke, and those with heart failure. Based on previous evidence and on the findings from SPRINT, the Austrian Society of Hypertension recommends a systolic blood pressure of below 130 mmHg (blood pressure target 120 mmHg) in SPRINT-like patients, who can tolerate lower blood pressure levels. **J Hypertonie 2016; 20 (1): 16–20.**

Keywords: SPRINT trial, blood pressure goals, cardiovascular events, office blood pressure monitoring

■ 1. Die SPRINT-Studie (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)

Im November 2015 wurden die Ergebnisse der SPRINT-Studie bei der Jahrestagung der American Heart Association vorgestellt und simultan im *New England Journal of Medicine* publiziert [1]. Bei der Studie wurden insgesamt 9361 Personen ab dem 50. Lebensjahr mit einem systolischen Blutdruck > 130 mmHg und erhöhtem kardiovaskulären Risiko (genaue Einschlusskriterien siehe unten) zu einem systolischen Zielblutdruck von < 140 mmHg (Standardtherapie) oder < 120 mmHg (intensive Therapie) randomisiert. Ausgeschlossen waren u.a. Diabetiker, Patienten mit einem früheren Schlaganfall und Patienten, bei denen der systolische Blutdruck nach 1 Minute Stehen < 110 mmHg betrug.

Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Myokardinfarkt, anderen akuten Koronarsyndromen, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Mortalität. Die Basis der Therapieentscheidungen war der Office-Blutdruck, gemessen unter standardisierten Bedingungen mit einem automatischen Messgerät ohne Beisein eines Arztes [2]: 5 Minuten ruhiges Sitzen vor der Messung, Rücken angelehnt, ohne zu sprechen, Mittelwert aus mindestens 3 Messungen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 67,9 Jahre, der Blutdruck 140/78 mmHg. Bei 61 % der Teilnehmer war das erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch einen Framingham-Risikoscore von > 15 % (prognostizierte kardiovaskuläre Ereignisrate in 10 Jahren) definiert, bei 20 % durch bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, bei 28 % durch chronische Niereninsuffizienz und bei 28 % durch ein Alter von mehr als 74 Jahren.

Nach einem Jahr betrug der Blutdruck in der intensivierten Gruppe 121/69 mmHg, in der Standardgruppe 136/76 mmHg. Die Studie, die ursprünglich für 5 Jahre geplant war, wurde nach 3,26 Jahren wegen einer signifikant niedrigeren Ereignisrate in der intensiv therapierten Gruppe vorzeitig abgebrochen. Im Vergleich zur Standardtherapie kam es in der intensiv therapierten Gruppe zu einer signifikanten relativen Reduktion des primären Endpunkts um 25 %, von Herzinsuffizienz um 38 %, von kardiovaskulären Todesfällen um 43 % und der

Aus der ¹II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, ²Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinuniversität Graz, ³Facharzt für Innere Medizin Wien, ⁴Klinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinuniversität Wien, ⁵Abteilung für Innere Medizin, Tauernkliniken, Standort Zell am See, ⁶Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinuniversität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas Weber, II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Intensivstation, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42, E-mail: thomas.weber@klinikum-wegr.at

Gesamtsterblichkeit um 27 %. Zusätzlich nicht-signifikant reduziert wurden Myokardinfarkte (um 17 %) und Schlaganfälle (um 11 %). Die „Number Needed to Treat“ (NNT) zur Verhinderung eines primären Endpunkts betrug 61 und zur Verhinderung eines Todesfalls 90. Der Vorteil der intensivierten Blutdrucksenkung war in allen Subgruppen evident (Männer/Frauen; < 75 / > 75 Jahre; vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung; vorbestehende Niereninsuffizienz).

Die Gesamtzahl an schweren Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich. In der intensiv behandelten Gruppe traten mehr Fälle von Orthostase, Synkopen, Elektrolytentgleisung und akuter Verschlechterung der Nierenfunktion (Abfall der GFR um mindestens 30 %) auf. Synkopen mit Verletzungsfolge traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Orthostatische Hypotensionen bei der Klinikvisite (Blutdruckabfall > 20/10 mmHg 1 Minute nach dem Aufstehen aus dem Sitzen), die regelmäßig überprüft wurden, traten unter der Standardtherapie häufiger auf. In der Subgruppe der Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung kam es in beiden Gruppen gleich selten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

■ 2. Bewertung der Studienergebnisse

Ist die Studie selbst von hoher Qualität und glaubhaft?

Die Studie wurde von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde akkurat durchgeführt, ihre Ergebnisse wurden in zahlreichen Stellungnahmen und Editorials nicht bezweifelt. Trotz des vorzeitigen Abbruchs ist die statistische Aussagekraft mit mehr als 560 erreichten Endpunkten völlig ausreichend, wobei die signifikant beeinflussten Endpunkte ja unter anderem die Gesamtsterblichkeit umfassen und somit fraglos von großer klinischer Relevanz sind.

Passen die Ergebnisse zur Epidemiologie und zu früheren Studien?

Die Ergebnisse kommen nicht völlig überraschend, sondern fügen sich gut in die bestehende Evidenz ein: Epidemiologische Daten haben ja schon lange gezeigt, daß das Risiko für tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall ab einem systolischen Blutdruck von 115 mmHg ansteigt [3]. Eine neuere Studie an 1,25 Millionen Primary Care Patienten in UK [4] untersuchte das Risiko für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen (u.a. stabile und instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod, ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Blutung). Dieses Risiko war bei Patienten vom 30. bis zum 79. Lebensjahr in den Gruppen mit dem niedrigsten systolischen Blutdruck (90–114 mmHg) und dem niedrigsten diastolischen Blutdruck (60–74 mmHg) am geringsten, der optimale Blutdruck liegt somit (zumindest bei Personen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung) bei 90–114 / 60–74 mmHg. Auch bei Patienten ab dem 80. Lebensjahr war das Risiko für stabile und instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall in der Gruppe mit dem niedrigsten systolischen Blutdruck (90–114 mmHg) am geringsten.

Wenn man die medikamentöse Blutdrucksenkung heranzieht, zeigte eine rezente Metaanalyse [5], daß Blutdrucksenkung

mit einem erzielten systolischen Blutdruck von < 130 mmHg im Vergleich von > 130 mmHg zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen und Gesamtsterblichkeit führt. In der Metaanalyse von Law und Kollegen [6] wurde die Wirkung von blutdrucksenkenden Medikamenten (z. B. ACE-Hemmern) untersucht, auch wenn die Intention nicht primär eine Blutdrucksenkung war. Es zeigte sich eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 21 % bei einer Blutdrucksenkung von 10/5 mmHg, die weitgehend unabhängig vom Ausgangsblutdruck war. Auch bei einem systolischen Ausgangsblutdruck von 130–139 mmHg wurden koronare Ereignisse und Schlaganfälle durch antihypertensive Behandlung signifikant reduziert.

In der HOPE-Studie [7, 8] wurden Hochrisikopatienten (etwa 80 % hatten eine dokumentierte KHK) bei einem Ausgangsblutdruck von 139/79 mmHg über 5 Jahre mit Ramipril versus Placebo behandelt. Dies resultierte in einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtsterblichkeit. Ähnlich positive Ergebnisse zeigten sich in weiteren Studien, die ebenso wie HOPE den Effekt von ACE-Hemmern (und/oder Kalziumantagonisten) versus Placebo untersuchten, ohne spezielle Blutdruckziele zu verfolgen: EUROPA (Ausgangsblutdruck 137/82 mmHg) [9] und CAMELOT (Ausgangsblutdruck 129/78 mmHg). Andere Studien mit ähnlichem Design und ähnlichem Ausgangsblutdruck (PEACE [10], TRANSCEND [11], NAVIGATOR [12]) zeigten geringere, statistisch nicht signifikante Reduktionen kardiovaskulärer Endpunkte, aber im Wesentlichen ähnliche Trends.

Wie ist das Ausmaß des Effekts klinisch zu bewerten?

Zur Bewertung der klinischen Bedeutung einer statistisch hochsignifikanten Studie muss neben dem „magischen“ p-Wert < 0,05 immer auch der absolute Benefit beachtet werden. Dieser wird häufig als „Number Needed To Treat“ (NNT) angegeben. In der kardiovaskulären Medizin typische NNT-Werte sind:

- 132 für die Verhinderung eines Todesfalls durch die Behandlung mit NOAKs im Vergleich zu Warfarin über etwa 2 Jahre [13],
- 56 für die Verhinderung eines Todesfalls durch die Behandlung von Hochrisikopatienten mit Ramipril versus Placebo über 5 Jahre in der HOPE-Studie [7],
- 82 für die Verhinderung eines Todesfalls durch die antihypertensive Behandlung von hypertensiven Patienten über 80 Jahre mit Indapamid/Perindopril über 1 Jahr in der HYVET-Studie [14],
- 29 für die Verhinderung eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder Todesfalls bei Behandlung von Patienten mit LDL-Cholesterin < 130 mg/dl und hsCRP > 2 mg/dl mit Rosuvastatin versus Placebo (JUPITER-Studie, Primärprävention) über 5 Jahre [15],
- 346 für die Verhinderung eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder kardiovaskulären Todesfalls bei Behandlung von Männern in der Primärprävention mit Aspirin versus Placebo über 5 Jahre [16],
- 66,7 für die Verhinderung eines kardiovaskulären Ereignisses bei Behandlung mit Aspirin versus Placebo für 1 Jahr in der Sekundärprävention [17],

- 93 für die Verhinderung eines tödlichen und nichttödlichen Myokardinfarkts durch Atorvastatin versus Placebo über 3,3 Jahre in der Primärprävention (ASCOT LLA) [18] und
- 59 zur Verhinderung eines kardiovaskulären Endpunkts (Myokardinfarkt, Schlaganfall) bei einem erzielten systolischen Blutdruck von < 130 mmHg versus > 130 mmHg über 5 Jahre [5].

Die NNT von 90 zur Verhinderung eines Todesfalls bei Senkung des systolischen Blutdrucks < 120 mmHg versus < 140 mmHg über 3,26 Jahre (SPRINT-Studie) ist von der Größe des Effekts gut mit den oben erwähnten Interventionen vergleichbar.

Welche Patienten waren in SPRINT eingeschlossen?

Für die Mehrzahl der Patienten, nämlich mehr als 61 %, war ein Framingham-Risiko-Score > 15 % (Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in 10 Jahren) der Einschlussgrund. Die kardiovaskuläre Ereignisrate lag in der Standardgruppe < 140 mmHg bei 2,19 % / Jahr. Dies entspricht – wenn man die Tabelle zur Risikoeinschätzung der ESH/ESC-Guidelines heranzieht – einem moderaten bis hohen Risiko [19, 20], wie es z. B. Personen mit hoch-normalem Blutdruck und subklinischen Endorganschäden (oder chronischer Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus) oder Personen mit Grad-1-Hypertonie und 3 Risikofaktoren aufweisen. Beispiel: Eine Berechnung des Framingham-Risk-Scores unter <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov> ergibt für einen 65-jährigen Mann (Nichtraucher, keine antihypertensiven Medikamente) mit einem Gesamtcholesterin von 250 mg/dl, einem HDL-Cholesterin von 40 mg/dl und einem systolischen Blutdruck von 139 mmHg einen Score von 18 %, was ausreichend für eine Teilnahme an der SPRINT-Studie gewesen wäre. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer der SPRINT-Studie hatte somit ein erhöhtes, aber kein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.

20 % der Teilnehmer hatten allerdings kardiovaskuläre Erkrankungen, meist klinisch manifest, seltener im Sinne von subklinischen Endorganschäden, wie erhöhter Koronarkalk (Agatston-Score > 400), Knöchel-Arm-Index $< 0,9$, oder Linksherzhypertrophie. Der Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung war bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen numerisch größer (relative Risikoreduktion 29 % versus 17 %), wenngleich statistisch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand.

Mehr als 28 % der Teilnehmer wiesen eine chronische Niereninsuffizienz (eGFR 59–20 ml/min/1,73 m²) auf. Der Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung war bei Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz numerisch größer (relative Risikoreduktion 30 % versus 18 %), wenngleich statistisch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand.

Mehr als 28 % der Teilnehmer waren 75 Jahre oder älter. Der Vorteil der intensiven Blutdrucksenkung war bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, numerisch größer (relative Risikoreduktion 33 % versus 20 %) als bei den jüngeren Patienten, wenngleich statistisch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand.

Welche Antihypertensiva wurden in SPRINT verwendet?

Beim Einschluss in die Studie wurden im Mittel 1,8 Antihypertensiva eingenommen, in der Folge im intensivierten Arm 2,8 Antihypertensiva. Weniger als 10 % der Teilnehmer nahmen beim Einschluss keine Blutdruckmedikamente. In der Studie wurden keine spezifischen Antihypertensiva getestet, es wurde aber empfohlen, Thiazid-Diuretika (bevorzugt Chlorthalidon), ACE-Hemmer / ARBs und Kalziumantagonisten zu verwenden, alle bevorzugt in 1 × täglicher Dosierung. Schleifendiuretika konnten bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz verwendet werden, Betablocker bei koronarer Herzerkrankung.

In der intensivierten Gruppe nahmen letztlich 37 % ACE-Hemmer, 39,7 % ARBs, 54,9 % Thiazide, 8,7 % Aldosteron-Antagonisten, 57,1 % Kalziumantagonisten (52,8 % Dihydropyridine), 41,1 % Betablocker, 10,3 % Alphablocker, 7,3 % direkte Vasodilatoren und 2,3 % zentral wirksame Substanzen ein.

Welche Patienten waren in SPRINT nicht eingeschlossen?

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die jünger als 50 Jahre waren. Weiters ausgeschlossen waren Patienten mit schwer kontrollierbarer Hypertonie: systolischer Blutdruck > 180 mmHg bei Einnahme von 0–1 Antihypertensiva, > 170 mmHg bei Einnahme von 2 Antihypertensiva, > 160 mmHg bei Einnahme von 3 Antihypertensiva, > 150 mmHg bei Einnahme von 4 Antihypertensiva.

Ein Ausschlussgrund war ein systolischer Blutdruck im Stehen von < 110 mmHg.

Patienten mit deutlich erhöhter Proteinurie (> 1 g/Tag oder > 1 g/g Kreatinin) bzw. Albuminurie (> 600 mg/Tag oder > 600 mg/g Kreatinin) bzw. ab 2 + Eiweissausscheidung im Harn-Teststreifen konnten ebenfalls nicht eingeschlossen werden, ebenso solche mit Glomerulonephritis und (geplanter) immunsuppressiver Therapie oder Patienten mit weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min/1,73 m²) oder Organtransplantierte.

Ein wichtiger Ausschlussgrund war das Vorliegen von Diabetes mellitus sowie ein früherer Schlaganfall. Für beide Situationen wurden parallel zu SPRINT große Studien durchgeführt (ACCORD [21] bei Diabetes, SPS3-Studie bei rezenter Schlaganfall [22]).

Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer Auswurfraction < 35 % waren auch ausgeschlossen.

Wie war das Blutdruckmanagement bei SPRINT?

Die Blutdruckmessung erfolgte in der Ordination / Ambulanz, allerdings mit einer speziellen Methodik („automated office blood pressure measurement“ [23]): Nach 5 Minuten Sitzen in einem ruhigen Raum mit angelehntem Rücken, wobei keine Konversation erlaubt war [24], erfolgte eine dreimalige automatische Messung mit einem oszillographisch messenden Gerät (der Mittelwert der Messungen wurde verwendet), während der Patient ganz alleine im Raum war (persönl. Kommunikation Dr. Wright, Erstautor der SPRINT-Studie) [2]. Diese

Standardisierung, die u.a. den „white-coat“-Effekt minimiert, ist sicherlich ein wichtiger Grund für das positive Ergebnis der Studie, da die „normale“ Praxisblutdruckmessung notoriously ungenau ist [25].

Die Werte der automatischen Office-Messung wie in der SPRINT-Studie liegen wesentlich näher am Tages-Mittelwert der 24-Stunden-Messung [26], die ja in Österreich den Gold-Standard darstellt [27]. Kürzlich wurden Blutdruckzielwerte für diese automatische Office-Blutdruckmessung veröffentlicht, die sich am Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte orientieren [28]. Der Grenzwert des systolischen Blutdrucks liegt in dieser Studie bei 135 mmHg und somit um 5 mmHg unter dem „konventionellen“ Office-Blutdruck. Die automatische Office-Blutdruckmessung wird in den ESH/ESC-Guidelines [20] positiv diskutiert („might be considered“) und in den kanadischen Guidelines [29] empfohlen.

Weiters erfolgte eine Messung nach einminütigem Stehen, um eine Orthostase-Problematik zu erkennen. Dies war bei 2 % der Voruntersuchten ein Ausschlussgrund für die Studie.

Bis die Blutdruckzielwerte erreicht waren, wurden monatliche Visiten durchgeführt, bei denen die Medikation entsprechend adaptiert bzw. intensiviert wurde.

Mit welchen Nebenwirkungen wurden die kardiovaskulären Vorteile der stärkeren Blutdrucksenkung in der SPRINT-Studie erkaufte?

Die Gesamtzahl an „Serious adverse events“ war in beiden Studienarmen gleich. Erwartungsgemäß kam es in der intensiver therapierten Gruppe häufiger zu Hypotensionen (3,4 % vs 2,0 %) und Synkopen (3,5 % vs 2,4 %; Number Needed to Harm = 90,9). Stürze, die an einer Notaufnahme untersucht werden mussten oder zu einer Spitalsaufnahme führten, traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (je 7,1 %). Orthostatische Hypotension (Blutdruckabfall nach 1 Minute Stehen > 20/10 mmHg), die während der Visiten routinemäßig untersucht wurde, trat in der Standardtherapie-Gruppe häufiger auf (18,3 % vs 16,6 %), sie war jedoch in beiden Gruppen gleich selten (1,3 vs 1,5 %) vom Symptom Schwindel begleitet.

Erwartungsgemäß fanden sich in der intensiver therapierten Gruppe auch häufiger Elektrolytstörungen, meist Hyponatriämien < 130 mmol/l und Hypokaliämien < 3,0 mmol/l, beides im niedrig einstelligen Prozentbereich.

Im Gesamtkollektiv kam es in der intensiver therapierten Gruppe häufiger zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion (4,4 % vs 2,6 %). Dies fand sich interessanterweise nur bei Patienten ohne vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung: ein Abfall der GFR um mehr als 30 % auf Werte < 60 ml/min/m² wurde bei 3,8 % vs 1,1 % der Teilnehmer festgestellt. Bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung war eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion in beiden Gruppen gleich häufig und insgesamt selten (1,1 %).

3. Empfehlungen

Die SPRINT-Studie kann man durchaus als „Landmark-Trial“ bezeichnen. Viele der eingeschlossenen Patienten haben zwei-

Tabelle 1: Für welche Patienten ist eine Senkung des systolischen Blutdrucks unter 130 mmHg zu empfehlen?

- 50 Jahre oder älter
- erhöhtes kardiovaskuläres Risiko („mäßig bis hoch“)*
- bestehende kardiovaskuläre Erkrankung
- asymptomatischer Endorganschaden[#]
- chronische Niereninsuffizienz (GFR 59–20 ml/min/1,73 m²)
- systolischer Blutdruck nicht über 180 mmHg oder schwer kontrollierbar[§]
- kein Diabetes mellitus
- keine weit fortgeschrittene Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min/1,73 m²)
- keine ausgeprägte Proteinurie^{\$}
- kein früherer Schlaganfall
- keine Orthostasereaktion im Stehtest (Abfall syst. Blutdruck < 110 mmHg nach 1 Minute)
- keine Herzinsuffizienz oder Auswurf fraktion < 35 %

Legende:

* entsprechend den ESH/ESC-Guidelines [20] und den ÖGH-Guidelines [27]

[#] Koronarkalk (Agatston Score > 400), Linksherzhypertrophie, Knöchel-Arm-Index < 0,9

[§] systolischer Blutdruck > 170 mmHg bei Einnahme von 2 Antihypertensiva, > 160 mmHg bei Einnahme von 3 Antihypertensiva, > 150 mmHg bei Einnahme von 4 Antihypertensiva

^{\$} Proteinurie (> 1 g/Tag oder > 1 g/g Kreatinin) oder Albuminurie (> 600 mg/Tag oder > 600 mg/g Kreatinin) oder Eiweißausscheidung 2+ im Harn-Teststreifen (Beachte: bei Patienten mit Proteinurie wird in den ESC/ESH-Empfehlungen ein Zielwert von < 130 mmHg angegeben)

fellos vom niedrigeren Blutdruckziel profitiert, und das bei einer vertretbaren Nebenwirkungsrate. Das systolische Blutdruckziel < 120 mmHg wurde aber (knapp) nicht erreicht, so dass uns – auch im Hinblick auf die besondere Form der Blutdruckmessung in der Studie – die Formulierung „unter 130 mmHg“ für die Praxis sinnvoll erscheint.

Wir empfehlen für Patienten, die dem Kollektiv der SPRINT-Studie entsprechen (Tabelle 1), Blutdruckwerte von unter 130 mmHg bzw. ein systolisches Blutdruckziel von 120 mmHg, wenn dieses Blutdruckniveau vertragen wird.

Ebenso empfehlen wir, die klassische Arztmessung in der Ordination zur Beurteilung der Blutdruckhöhe durch die automatisierte, mehrfache Blutdruckmessung in einem ruhigen Ordinationsraum zu ersetzen. Die allgemeine Empfehlung der ÖGH, den Blutdruck vornehmlich durch 24-Stunden-Messung und Blutdruckselbstmessung zu beurteilen, wird dadurch nicht verändert.

Literatur:

1. SPRINT Study Group SR. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
2. Schiffrin EL, Calhoun DA, Flack JM. SPRINT Proves that Lower Is Better for Nondiabetic High-Risk Patients, but at a Price. *Am J Hypertens* 2016; 29: 2–4.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
4. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardi-

ovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899–911.

5. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2296–304.

6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.

7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. 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.
8. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001; 38: E28–32.
9. Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
10. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 351: 2058–68.
11. Telmisartan Randomised Assessment Nt Study in ACEIs wcdI, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
12. Group NS, McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477–90.
13. Liew A, O'Donnell M, Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thrombos Haemostas* 2014; 12: 1419–24.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
15. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, et al. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcom* 2009; 2: 616–23.
16. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–13.
17. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
18. McAlister FA. The „number needed to treat“ turns 20—and continues to be used and misused. *Can Med Ass J* 2008; 179: 549–53.
19. Zambon A, Arfe A, Corrao G, Zanchetti A. Relationships of different types of event to cardiovascular death in trials of antihypertensive treatment: an aid to definition of total cardiovascular disease risk in hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 495–508.
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
21. Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
22. Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–15.
23. Myers MG. A proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2010; 28: 703–8.
24. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, et al. SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management. *Hypertension* 2015; e-pub ahead of print.
25. Sebo P, Pechere-Bertschi A, Herrmann FR, Haller DM, Bovier P. Blood pressure measurements are unreliable to diagnose hypertension in primary care. *J Hypertens* 2014; 32: 509–17.
26. Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ* 2011; 342: d286.
27. Watschinger B, Auer J, Drexel H, et al. Klassifikation, Diagnostik, und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *J Hypertonie* 2013; 17: 99–108.
28. Myers MG, Kaczorowski J, Paterson JM, Dolovich L, Tu K. Thresholds for diagnosing hypertension based on automated office blood pressure measurements and cardiovascular risk. *Hypertension* 2015; 66: 489–95.
29. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015; 31: 549–68.

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

www.hochdruckliga.at

Editor in Chief:

PD Dr. Thomas Weber
Klinikum Wels-Grieskirchen
A-4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42

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 Fernsehendungen, in Magnetonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

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

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

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

SPRINT: Was sagt der Nephrologe?

K. Lhotta, E. Zitt

SPRINT sorgt sowohl bei Hypertensiologen, als auch Kardiologen und Nephrologen für Aufregung. Waren die bisher empfohlenen Zielwerte zur Blutdruckeinstellung zu hoch? Müs-sen die Richtlinien korrigiert, das heißt, die Zielwerte für die Blutdruckeinstellung nach unten, und zwar deutlich nach unten (< 120 mmHg systolisch) gesenkt werden? Gilt das auch für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD)? Und sind solche Blutdruckwerte nephroprotektiv oder sind sie unter Umständen sogar eine Gefahr für die Nierenfunktion? Ein differenzierter Blick auf die Studie wirft dabei einige Fragen auf.

■ Wer wurde eingeschlossen?

Laut Autoren hatten etwa 30 % der Probanden eine CKD, definiert als eGFR 60–20 ml/min. Die mittlere eGFR lag bei 72 ml/min. Überraschend sind die Albuminuriewerte der Probanden: Der Mittelwert der Albuminausscheidung lag bei 44 mg/g Kreatinin, also im Bereich der (früher so genannten) Mikroalbuminurie. Es ist daher anzunehmen, dass unter Inkludierung der Albuminurie deutlich mehr Patienten eine CKD hatten. Der „mittlere“ Patient hatte jedenfalls eine CKD im Stadium G2A2. Für diese Patienten wäre laut KDIGO-Richtlinien ein Zielwert von 130/80 mmHg vorgesehen. SPRINT bestätigt somit diese Richtlinien, die für Patienten mit CKD und Albuminurie > 30 mg/g niedrigere Zielwerte anführen. Wichtig ist auch zu erwähnen, dass Patienten mit einer Proteinurie über 1 g/Tag, mit Zystennieren oder Glomerulonephritis ausgeschlossen waren.

KDIGO empfiehlt für alle Patienten mit CKD und einem Alter über 50 Jahren zur Senkung des kardiovaskulären Risikos eine Statintherapie. In SPRINT hatten allerdings nur etwas über 40 % einen Lipidsenker, die zusätzliche medikamentöse Therapie zur Risikoreduktion war somit nicht ausgeschöpft. Eine getrennte Auswertung von Probanden mit und ohne Statin wäre interessant. Findet sich eine Senkung der Ereignisrate auch bei Patienten, die zusätzlich ein Statin hatten?

■ Risikoreduktion vor allem bei Herzinsuffizienz

In der Arbeit sind die Daten der relativen Risikoreduktion für den primären Endpunkt angegeben, die doch eindrucksvoll erscheinen (ca. 25 %). Die absolute Risikoreduktion muss sich der geschätzte Leser selber aus Tabelle 2 der Originalpublikation ableiten. Die absolute Risikoreduktion für Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse beträgt 0,18 % pro Jahr und für Gesamtmortalität 0,37 % pro Jahr. Das wirkt dann doch etwas bescheiden und macht in der graphischen Darstellung (Abbildung 3 der Originalpublikation) auch den vergrößerten Bildausschnitt der Überlebenskurven notwendig. Auffallend ist auch, dass bei den einzelnen Komponenten des primären Endpunktes eine Risikoreduktion nur für Herzinsuffizienz und

kardiovaskuläre Mortalität, nicht aber bei Myokardinfarkt, akutem Koronarsyndrom und Schlaganfall zu finden war.

Die Autoren betonen, dass die Ergebnisse konsistent über alle Subgruppen waren. Aus Abbildung 4 der Originalpublikation geht aber hervor, dass Patienten mit chronischer Nierenerkrankung oder vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung, Schwarze und Frauen keine signifikante Reduktion des primären Endpunktes durch die intensivere Blutdrucksenkung zeigten.

■ Welche Ereignisse sind aus nephrologischer Sicht interessant?

Für den primären Endpunkt konnte in der Untergruppe der Patienten mit vorbestehender CKD keine Risikoreduktion durch die intensive Blutdrucksenkung gefunden werden. In den „supplementary materials“ wird die Gesamtmortalität von Patienten mit und ohne vorbestehende CKD angeführt. Die doppelt so hohe Mortalität bei CKD-Patienten (ca. 6 % vs 3 %) bestätigt das extreme Risiko dieser Patienten. Die relative Risikoreduktion war in beiden Gruppen mit 25 % gleich. Daraus ergibt sich für CKD-Patienten eine etwa doppelt so hohe absolute Risikoreduktion (2 % vs 0,9 %). Das bedeutet, dass Patienten mit einer niedrigeren eGFR deutlicher von einer intensiven Blutdrucksenkung im Hinblick auf die Gesamtmortalität profitieren.

Leider findet sich in der Publikation keine Auswertung der Ereignisrate stratifiziert nach der initialen Albuminausscheidung. Das Auftreten einer neuen Albuminurie konnte durch die intensive Blutdrucksenkung nicht verringert werden. Angaben über den Einfluss der Therapie auf das Ausmaß der Albuminurie fehlen leider, werden aber sicher noch publiziert werden.

Der renale Endpunkt, definiert als Reduktion der eGFR > 50 % oder Nierenersatztherapie, war in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. Bei der relativ kurzen Studiendauer von im Median 3,3 Jahren war dieser Endpunkt erwartungsgemäß mit 0,3 % sehr niedrig. Aufschlussreicher werden die Auswertungen hinsichtlich der jährlichen Verlustrate der eGFR sein. Diese werden eine bessere Abschätzung des Effektes der Blutdrucksenkung auf den Langzeitverlauf der CKD erlauben.

Etwas beunruhigend ist, dass bei Patienten ohne vorbestehende CKD die intensive Blutdrucksenkung dreimal häufiger zu einem eGFR-Verlust von > 30 ml/min führte. Unklar ist, ob es sich dabei um eine tatsächliche CKD mit morphologischer Nierenschädigung handelt oder ob ein funktionelles Problem durch RAAS-Blockade und Diuretika (beide jeweils deutlich häufiger in der Gruppe mit niedrigem Blutdruckziel verwendet) ohne morphologisches Korrelat mit Normalisierungspotential nach Absetzen der Therapie vorliegt.

■ Nebenwirkungen: Müssen wir uns fürchten?

In den bisher gültigen Richtlinien wurde vor einer zu intensiven Blutdrucksenkung gewarnt, da diese mit vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen erkauft würde. Gilt das nach SPRINT nicht mehr? Aus nephrologischer Sicht ist anzumerken, dass akute Nierenschädigung oder akutes Nierenversagen unter intensiver Therapie signifikant häufiger auftraten (4,4 % vs 2,6 %). Diese Zahlen mögen gering erscheinen. Allerdings wurde diese Nebenwirkung nur erfasst, wenn sie in einem Arztbrief aufschien. Wir wissen aber, dass eine akute Nierenschädigung bei vielen stationären Aufenthalten gar nicht erkannt, geschweige denn kodiert wird. Diese Nebenwirkung dürfte also deutlich häufiger auftreten.

■ Wie wurde der Blutdruck gemessen?

Die Messung erfolgte durch ein automatisches Gerät nach fünf Minuten Ruhe ohne Anwesenheit von medizinischem Personal im Raum. Aus drei Messungen wurde der Mittelwert errechnet. Die so gewonnenen Werte dürften um zumindest 5–10 mmHg niedriger sein als bei einer manuellen Messung durch medizinisches Personal, wie in anderen Studien und in der klinischen Routine üblich. Eine Umsetzung der SPRINT-Zielwerte in die tägliche Praxis könnte daher auch zu einer Übertherapie bei einigen Patienten führen.

■ Resümee

Eine intensive Blutdrucksenkung mit Ziel < 120 mmHg führt in der Studienpopulation mit hohem kardiovaskulären Risi-

ko ohne Diabetes zu einer geringen, aber signifikanten Senkung von kardiovaskulärer Mortalität, Herzinsuffizienz und Gesamtmortalität. Für viele Teilnehmer in SPRINT wäre nach heutigen Richtlinien schon ein Blutdruckzielwert von 130/80 mmHg vorgegeben gewesen (Mikroalbuminurie?). Es ist nicht geklärt, ob eine RR-Senkung von 140 auf 130 mmHg auch ausgereicht hätte, diese Effekte zu erzielen.

Die bisher publizierten Daten erlauben keinen Rückschluss auf den Verlauf des Nierenfunktionsverlustes bei CKD unter intensiver Blutdrucksenkung. Das vermehrte Auftreten eines neuen GFR-Abfalles unter intensiver Therapie ist möglicherweise funktioneller Natur, aber trotzdem beunruhigend.

Intensive Blutdrucksenkung mit RAAS-Blockern und Diuretika führt häufiger zu einer akuten Nierenschädigung, auch unter Studienbedingungen. Sollte SPRINT konsequent umgesetzt werden, ist zu befürchten, dass wir in Zukunft mehr medikamenteninduzierte akute Nierenversagen sehen werden. Intensivere RR-Senkung bedeutet mehr Medikamente, häufigere Kontrollen und mehr Aufklärung insbesondere darüber, dass die Medikamente in Akutsituationen mit Volumendepletion pausiert gehören.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Karl Lhotta, OA Dr. Emanuel Zitt
Abteilung für Nephrologie und Dialyse
Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch
A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47
E-Mail: karl.lhotta@lkhf.at

Kurzer wissenschaftlicher Kommentar Gleiche Normwerte für Selbstmessung und Tageswerte in ABDM – ein Paradoxon?

J. Slany

Blutdruckselbstmessung wird heute von weitgehend allen Hochdruckgesellschaften zur Evaluierung von Hypertonie, Erkennung von Weißkittelhypertonie und Therapieüberwachung empfohlen. Die Methoden sind in Leitlinien detailliert und eindeutig beschrieben, die Grenzwerte definiert, ab der eine Hypertonie zu diagnostizieren ist [1]. Es mag überraschen, dass die Grenzwerte von 135/85 mmHg für Selbstmessung die gleichen sind wie für die Tageswerte im ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABDM), soll doch die Selbstmessung in Ruhe nach 5-minütigem Sitzen am Morgen und allenfalls auch am Abend erfolgen – im Gegensatz zur ABDM, die während der normalen Tagesaktivitäten stattfindet. Da in der Regel nach mehrminütigem Sitzen der BD abfällt, wäre zu erwarten, dass die Werte der Selbstmessung tiefer liegen als die der ABDM untertags. Parallelvergleiche beider Methoden an unterschiedlich zusammengesetzten Kollektiven zeigen indessen erstaunlich variable Ergebnisse (Tabelle 1): Die systolischen Selbstmesswerte liegen nur bei etwa der Hälfte der Kollektive tiefer, die Differenzen schwanken zwischen 2 und 8 mmHg. In den übrigen Kollektiven sind hingegen die selbst gemessenen systolischen Werte um bis zu 9 mmHg höher. Positive und negative Differenzen zwischen beiden Methoden halten sich somit ungefähr die Waage.

■ Wie lassen sich diese Diskrepanzen erklären?

Messfehler als Ursache widersprüchlicher Ergebnisse sind prinzipiell nie auszuschließen, in den zitierten Studien wurden jedoch standardmäßige Messungen mit evaluierten Geräten durchgeführt. Die PAMELA-Studien [2, 3] lassen vermuten, dass Alter und Geschlecht eine Rolle spielen. Vorstellbar sind unterschiedliche Tagesaktivitäten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, aber auch von Zugehörigkeit zu verschiedenen Kulturen. Das könnten die tendenziell im Vergleich zur Selbstmessung tieferen systolischen Werte der ABDM bei den höheren Altersgruppen in PAMELA [2, 3] vermuten lassen. Dazu passen die Ergebnisse des älteren Patientenkollektivs von Gaborieau et al. [12] mit einem hohen Anteil von Männern. Nicht passen die Daten aus OHASAMA [6], die an einem älteren Frauen-dominierten Kollektiv erho-

Tabelle 1: Vergleich Tageswerte im ABDM und Werte bei Selbstmessung (mm Hg, Mittelwerte)

Studie	Alter, J	ABPM Tag	Selbstmessung	Δ sABPM - sSM
PAMELA, 1995 [2]	46,4 $\pm$ 11,9	123,0/78,7	119,2/74,7	+ 4
PAMELA, Männer*	25–34	129/80	127/75	+ 2
PAMELA, Männer*	55–64	129/85	132/81	– 3
PAMELA, Frauen*	25–34	129/82	121/77	+ 8
PAMELA, Frauen*	55–65	126/82	126/81	0
PAMELA, 1997 [3]*	65–74	124/80	133/82	– 9
Staessen, 1991 [4]**	20–81	124/76	120/71	+ 4
Staessen, 1994 [5]**	20–88	125/76	126/76	– 1
OHASAMA, 2012 [6]***	64 $\pm$ 5	129/76	122/73	+ 7
OHASAMA, 2012****	68 $\pm$ 6	134/78	128/6	+ 6
Den Hond, 2003 [7]	50,4 $\pm$ 11,0	148,1/95,0	143,1/91,5	+ 5
Bayo, 2006 [8]	58,4	134,8/81,3	137,4/82,1	– 3
Denolle, 1995 [9]	45 $\pm$ 11	131/89	128/87	+ 3
Llibre, 2006 [10]	57,6 $\pm$ 12	134,8/81,6	136,9/82,1	– 2
Stergiou, 2000 [11]	48,4 $\pm$ 10,2	139,3/91,1	138,7/89,3	– 1
Gaborieau, 2008 [12]	64,5 $\pm$ 11,3	130/78	135,5/77	– 5

* Entsprechend einem Klinik-BD von 140/90, ** Mittelwerte, gemessen von „health operator“ in Wohnung. *** Fälle ohne bzw. **** mit zerebrale Läsionen, Δ sABDM – s SM Differenz systolischer Druck im Tagesmittel minus systolischer Druck bei Selbstmessung

ben wurden, aber vielleicht bewegen sich ältere Japaner mehr. Die Tageswerte des ABDM betreffen im Übrigen nicht nur den Blutdruck während physisch und psychisch aktiver Phasen, sondern auch in Ruheperioden, den postprandialen Blutdruckabfall und bei Älteren eventuell den während eines Nickerchens. Zu bedenken ist weiter, dass die Selbstmessung am Morgen den „early morning surge“ erfassen kann und damit unproportional höhere BD-Werte abbildet. Bekannt sind erhöhte Werte am ersten Tag der Selbstmessung durch Erwartungshaltung. Werte vom ersten Messtag wurden in den zitierten Studien jedoch gemäß den Empfehlungen der Leitlinien nicht berücksichtigt.

Ein interessanter Hinweis kommt von einer Studie aus Frankreich, in der berichtet wurde, dass keiner der regelmäßig selbst messenden Patienten sich an die vorgeschriebene Ruhephase hielt. Ohne Ruhephase entsprachen die selbst gemessenen Werte dem Tagesmittel im ABDM [13]; wurde hingegen mit der vorgeschriebenen Ruhephase gemessen, waren die Werte deutlich tiefer. Ob in den in Tabelle 1 zitierten Studien die Patienten sich tatsächlich an die empfohlene Ruhephasen vor der Messung gehalten haben, ist nicht bekannt. Eingehalten wurden sie höchstwahrscheinlich in den PAMELA-Studien [2, 3], wo die Heimmessung von geschulten Gesundheitskräften vorgenommen wurden, was andererseits einen Weißkitteleffekt nicht gänzlich ausschließt.

■ Was ergibt sich daraus für die Praxis?

Wir sollten in Erfahrung bringen, ob unsere Patienten tatsächlich die empfohlene Ruhephase vor der Messung einhalten. Wenn nicht, sollten wir auf deren Einhaltung drängen, weil damit eine Standardisierung gegeben ist und die Leitlinien sie fordern. Bei Einhaltung der Ruhephase vor Messung ist allenfalls zu überlegen, ob wir als Normgrenze tiefere Werte als die derzeit geltenden in Betracht ziehen sollten. Dafür sprechen nicht zuletzt die bei Frauen und Männern in verschiedenen Altersdekaden ermittelten Werte der PAMELA-Studie [2, 3], die auf einen Ordinationsblutdruck von 140/90 mmHg bezogen wurden sowie Ergebnisse der an 6470 Patienten erhobenen Daten der IDHOCO-Gruppe [14]; sie stellten aufgrund von kardiovaskulären Ereignisraten fest, dass einem Ordinationsblutdruck von 130–139/85–89 mmHg selbst gemessene Werte von 125/85 mmHg entsprechen. Für Empfehlungen zur Absenkung der Zielwerte bei Selbstmessung fehlt jedoch derzeit eine ausreichende Evidenz.

Korrespondenzadresse:

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

Literatur:

- Slany J, Zweiker R. Zeitgemäße Hochdruckdiagnose II: Blutdruckselbstmessung. J Hypertonie 2012; 16 (3): 26–30.
- Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. J Hypertension 1995; 13: 1377–90.
- Sega R, Cesana G, Milesi C, et al. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. Hypertension 1997; 30: 1–6.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. Reference values for the ambulatory blood pressure and the blood pressure measured at home: a population study. J Hum Hypertens 1991; 5: 355–61.
- Staessen JA, Fagard R, Lijnen P, et al. Ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home: progress report on a population study. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23 (Suppl 5): S5–11.
- Hara A, Tanaka K, Ohkubo T, et al. Ambulatory Versus Home Versus Clinic Blood Pressure The Association With Subclinical Cerebrovascular Diseases: The Ohasama Study. Hypertension 2012; 59: 22–8.
- Den Hond E, Celis H, Fagard R, et al. Self-measured versus ambulatory blood pressure in the diagnosis of hypertension. J Hypertension 2003; 21: 717–22.
- Bayo J, Cos FX, Roca C, et al. Home blood pressure self-monitoring: diagnostic performance in white-coat hypertension. Blood Pressure Monit 2006; 11: 47–52.
- Denolle T. Comparaison et reproductibilité de 4 méthodes de mesure indirecte de la pression artérielle dans l'hypertension artérielle légère. Arch Mal Coeur Vaiss 1995; 88: 1165–70.
- Llibre JB, Saumell CR, Baque AD, et al. Automedida de la presión arterial domiciliar. Influencia del sistema de cálculo de la media en el diagnóstico de la hipertensión de bata blanca. Atención Primaria 2006; 38: 212–8.
- Stergiou GS, Skeva II, Baibas NM, et al. Diagnosis of hypertension using home or ambulatory blood pressure monitoring: comparison with the conventional strategy based on repeated clinic blood pressure measurements. J Hypertens 2000; 18: 1745–51.
- Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. J Hypertens 2008; 26: 1919–27.
- Boivin JM, Boutte E, Fay R, et al. Home blood pressure monitoring: a few minutes of rest before measurement may not be appropriate. Am J Hypertens 2014; 27: 932–8.
- Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, et al. International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. Hypertension 2013; 61: 27–34.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Cenipres 10 mg/20 mg Tabletten **Zusammensetzung:** 10 mg Enalaprilmaleat, 20 mg Nitrendipin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette Cenipres 10 mg/20 mg enthält 63,58 mg Laktose-Monohydrat. Hilfsstoffe: Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat **Anwendungsgebiete:** Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Cenipres darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: Bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einen der sonstigen Bestandteile; Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem; Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft; Bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall; Bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelnieren); Bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie; Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten; Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Die gleichzeitige Anwendung von Cenipres mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. ATC-Code: C09BB06. **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** FERRER INTERNACIONAL S.A., Gran Vía de Carlos III, 94, 08028 – Barcelona (Spanien). **Stand der Fachkurzinformation:** August 2015. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Öster- reichische Hochdruckliga)

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.

Heuer finden auch wieder der Basiskurs und der Fortgeschrittenenkurs für Hypertensiologie statt. Beide stellen wesentliche Bausteine zum Erwerb des Hochdruckdiploms der ÖGH dar. Sie können in beliebiger Reihenfolge besucht werden.

Der **Fortgeschrittenen-Kurs für Hypertensiologie** findet am 11. und 12. März 2016 in Saalfelden statt und wird von Prim. Doz. Dr. René Wenzel organisiert.

Der **Basiskurs für Hypertensiologie** findet am 22. und 23. April 2016 in Attersee statt und wird von Doz. Dr. Thomas Weber organisiert.

Weitere Infos unter <http://www.hochdruckliga.at/>



Blutdruck Ziel

Cenipres®

**1 Tablette
24h-Wirkung**

GPB/CEN 131204

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

green box
lassen
frei

Gebro Pharma

Hypertension News-Screen

A. Rosenkranz

■ Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase-4 trial

Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; doi: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0. [Epub ahead of print]

Abstract

Background: Potassium depletion by thiazide diuretics is associated with a rise in blood glucose. We assessed whether addition or substitution of a potassium-sparing diuretic, amiloride, to treatment with a thiazide can prevent glucose intolerance and improve blood pressure control.

Methods: We did a parallel-group, randomised, double-blind trial in 11 secondary and two primary care sites in the UK. Eligible patients were aged 18–80 years; had clinic systolic blood pressure of 140 mm Hg or higher and home systolic blood pressure of 130 mmHg or higher on permitted background drugs of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers, beta-blockers, calcium-channel blockers, or direct renin inhibitors (previously untreated patients were also eligible in specific circumstances); and had at least one component of the metabolic syndrome in addition to hypertension. Patients with known diabetes were excluded. Patients were randomly assigned (1:1:1) to 24 weeks of daily oral treatment with starting doses of 10 mg amiloride, 25 mg hydrochlorothiazide, or 5 mg amiloride plus 12,5 mg hydrochlorothiazide; all doses were doubled after 12 weeks. Random assignment was done via a central computer system. Both participants and investigators were masked to assignment. Our hierarchical primary endpoints, assessed on a modified intention-to-treat basis at 12 and 24 weeks, were the differences from baseline in blood glucose measured 2 h after a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), compared first between the hydrochlorothiazide and amiloride groups, and then between the hydrochlorothiazide and combination groups. A key secondary endpoint was change in home systolic blood pressure at 12 and 24 weeks. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00797862, and the MHRA, Eudract number 2009-010068-41, and is now complete.

Findings: Between Nov 18, 2009, and Dec 15, 2014, 145 patients were randomly assigned to amiloride, 146 to hydrochlorothiazide, and 150 to the combination group. 132 participants in the amiloride group, 134 in the hydrochlorothiazide group, and 133 in the combination group were included in the modified intention-to-treat analysis. 2 h glucose concentrations after OGTT, averaged at 12 and 24 weeks, were significantly lower in the amiloride group than in the hydrochlorothiazide group (mean difference -0,55 mmol/L [95 % CI -0,96 to -0,14]; $p = 0,0093$) and in the

combination group than in the hydrochlorothiazide group (-0,42 mmol/L [-0,84 to -0,004]; $p = 0,048$). The mean reduction in home systolic blood pressure during 24 weeks did not differ significantly between the amiloride and hydrochlorothiazide groups, but the fall in blood pressure in the combination group was significantly greater than that in the hydrochlorothiazide group ($p = 0,0068$). Hyperkalaemia was reported in seven (4,8 %) patients in the amiloride group and three (2,3 %) patients in the combination group; the highest recorded potassium concentration was 5,8 mmol/L in a patient in the amiloride group. 13 serious adverse events occurred but the frequency did not differ significantly between groups.

Interpretation: The combination of amiloride with hydrochlorothiazide, at doses equipotent on blood pressure, prevents glucose intolerance and improves control of blood pressure compared with monotherapy with either drug. These findings, together with previous data about morbidity and mortality for the combination, support first-line use of amiloride plus hydrochlorothiazide in hypertensive patients who need treatment with a diuretic.

Kommentar zur PATHWAY-3-Studie

Kaliumdepletion durch Thiaziddiuretika ist mit einem Anstieg des Blutzuckers assoziiert [1]. In der PATHWAY-3-Studie wurde die antihypertensive Therapie in Kombination mit Hydrochlorothiazid (HCT) versus der Kombination mit einem kaliumsparenden Diuretikum (Amilorid) verglichen, um festzustellen, ob bei entsprechender Blutdruckkontrolle eine Glukoseintoleranz vermieden werden kann [2]. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten standen unter einem ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumantagonisten oder einem direkten Renin-Inhibitor. Als Einschlusskriterium musste zumindest eine Komponente des metabolischen Syndroms zusätzlich zur Hypertonie bestehen. Patienten mit Diabetes wurden exkludiert. Es wurden 3 Gruppen mit jeweils 24 Wochen Beobachtungszeit während der Behandlung gebildet: Gruppe A: Amilorid 10 mg, Gruppe B: HCT 25 mg, Gruppe C: 5 mg Amilorid + 12,5 mg HCT. Die Dosierungen wurden nach der Hälfte der Studie verdoppelt (12 Wochen) [2].

Als primärer Endpunkt wurde der Unterschied hinsichtlich des Blutzuckers nach einem oralen Glukosetoleranztest herangezogen. Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer Blutzuckerspiegel in der Amilorid-Gruppe (sowohl in der Kombination mit HCT, als auch alleine), ohne dass es zu einem signifikanten Unterschied im Blutdruck gekommen ist. Hyperkalämie fand sich in 4,8 % in der Amilorid-Gruppe und in 2,3 % der Patienten in der Kombinationsgruppe. Die Nebenwirkungen (inklusive „serious adverse events“, SAE) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Eine Therapie mit dem kaliumsparenden Diuretikum Amilorid bei hypertensiven Patienten, welche eine diuretische Therapie benötigen,

verbessert die Glukosetoleranz bei zumindest gleichwertiger Blutdrucksenkung [2].

Von den Autoren wurde im Rahmen des European Congress of Cardiology (ESC) 2015 hervorgehoben, dass die Dosishalbung der Einzelmedikamente Amilorid und HCT effizienter war als jedes dieser Substanzen alleine in seiner Maximaldosierung. Von den Autoren wird hervorgehoben, dass dies eine Win-Win-Situation sein könnte, wo die maximale blutdrucksenkende Wirkung ohne Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie und Glukoseintoleranz erzeugt wird.

In den letzten Jahrzehnten haben Diuretika an Bedeutung verloren, vor allem wegen der Nebenwirkungen wie Störungen des Lipid- und Glukosemetabolismus [3]. Insbesondere der Effekt auf den Blutzuckerspiegel, welcher mit einer erhöhten Inzidenz von Typ-II-Diabetes assoziiert war [4, 5], wurde erst in den letzten Jahren hinterfragt, nachdem die thiazidbasierte antihypertensive Behandlung insbesondere nach der ALLHAT-Studie lange favorisiert wurde [6]. Vor allem die amerikanischen Leitlinien (JNC7) haben daher Thiaziddiuretika favorisiert [7], andere Leitlinien jedoch haben dies nur auf einige Kategorien von Patienten (z. B. mit metabolischem Syndrom) beschränkt [3, 8]. Es wurde daher in den letzten Jahren versucht, die Nebenwirkungen insbesondere auf den Glukosemetabolismus durch entsprechende Interventionen hintanzuhalten:

- Niedrigere Dosierungen [9]
- Kombination mit Blockern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [9]
- Verabreichung von Kaliumsupplementen, basierend auf dem hyperglykämischen Effekt der Thiaziddiuretika bei Kaliumdepletion [1]

Die Schlussfolgerungen von Morris Brown und Kollegen, dass eine niedrigdosierte Kombination von thiazid- und kaliumsparenden Diuretikagabe oder die alleinige Gabe kaliumsparender Diuretika die metabolische Situation besser in den Griff bekommt, ohne an blutdrucksenkender Wirkung zu verlieren, könnte weitreichende positive Konsequenzen nach sich

ziehen [2]. Allerdings muss gesagt werden, dass weitere Studien notwendig sein werden, bevor diese Empfehlung auch umgesetzt und in Leitlinien niedergeschrieben werden. Die Behandlungsdauer war nur 24 Wochen, die direkte Quantifizierung der Diabetesentwicklung (Diabetesinzidenz!) konnte in diesem Zeitraum natürlich nicht evaluiert werden – ebenso, ob der damit induzierte Diabetes auch vergleichbare mikrovaskuläre Komplikationen wie der Spontandiabetes hervorruft. Daher werden wir für die Kombination HCT und Amilorid oder Amilorid alleine, bevor dies in die Leitlinien aufgenommen werden kann, entsprechende Studien zum Nachweis des kardiovaskulären Benefits abwarten müssen [10].

Literatur:

1. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219–24.
2. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; doi: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0. [Epub ahead of print]
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
4. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
5. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
6. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, et al. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 313–20.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
8. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J Hypertens* 2008; 26: 1602–11.
9. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–7.
10. Mancia G. Preventing new-onset diabetes in thiazide-treated patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; doi: 10.1016/S2213-8587(15)00391-5. [Epub ahead of print]

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz

Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

E-mail: alexander.rosenkranz@medunigraz.at

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



Pharma-News

Ramipril/Amlodipin Genericon – „green box“ ab sofort

Erste Kombination aus Ramipril + Amlodipin von Genericon!

Ramipril/Amlodipin Genericon – die Kombination aus den bewährten Wirkstoffen Ramipril + Amlodipin – ist seit 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!

1 x 1

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

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!

Fachkurzinformation untenstehend



Weitere Information:

Dr. Thomas Michl, Produktmanager

E-Mail: michl@genericon.at

Tel. 0316/90 03-0,

Fax 0316/90 03-102

www.genericon.at

30 Jahre
Genericon

2016_01_RamiprilAmlodipin_PR_02

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), Natriumstearylfumarat. 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/10 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 ein- andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Dihydropyridinderivate Bezug auf Ramipril: Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem Rezeptorantagonisten. Extrakorporale Behandlungen, bei denen es chen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenar- tes 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:** Angiotension 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 Unternehmen: 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.

2016_02_RamiprilAmlodipin_I_JH_01

30 Jahre
Genericon

Regulation des Sympathikotonus mit Iterium®

Chronische sympathische Überaktivität gilt als Grundlage der essentiellen Hypertonie und als Bindeglied zu Lifestyle-Risiken wie Bewegungsmangel, Übergewicht und Stress. Vor diesem Hintergrund spielt die Regulation des Sympathikus im Rahmen der Hypertonietherapie eine entscheidende Rolle.

Die sympathische Überaktivität als Mechanismus für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Hypertonie hat einen hohen Stellenwert. Das Antihypertensivum Rilmenidin hat sich durch seinen Wirkansatz als effektive und gut verträgliche Substanz in der Therapie der essentiellen Hypertonie bewährt [1].

Wichtigste Therapieziele: effektive Blutdrucksenkung und Verträglichkeit

Die spezifische Bindung an I1-Imidazolin-Rezeptoren gewährt Rilmenidin 1 mg/Tag eine 24-Stunden-blutdrucksenkende Wirksamkeit [2] mit einem vergleichbaren Auftreten von Nebenwirkungen wie unter Placebo [3]. Kontrollierte Studien belegen eine ähnliche blutdrucksenkende Effektivität wie Vertreter anderer antihypertensiver Klassen [4] bei einer bemerkenswerten Verträglichkeit.

Für Patienten mit Risiko-Eigenschaften

Rilmenidin 1 mg/Tag eignet sich auch für geriatrische und multimorbide Patienten [5]. Zusätzlich zur effektiven Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks kann weiters eine Reduktion der linksventrikulären Herzhypertrophie erzielt werden [6]. Dazu verstärkt Rilmenidin die kardiovaskuläre Anpassung zu posturalen Änderungen. Aufgrund der Reduktion der basalen sympathischen Überaktivität wird die Reflex-Sensitivität der Barorezeptoren signifikant erhöht, so dass es gemäß Studienlage weder zu schweren Bradykardien noch zur orthostatischen Hypotonie* kam [1, 7, 8].

*Fachinformation Stand Juni 2015: siehe Punkt 4.4: [...] Aufgrund der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie sollten vor allem ältere Patienten auf das erhöhte Sturzrisiko hingewiesen werden.

Für Diabetiker und Nierenpatienten

Renale Erkrankungen sind die Hauptrisikoträger für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes [9]. Besonders die Mikroalbuminurie ist dabei ein essentieller Index der kardiovaskulären Prognose und Mortalität [10].

Die Behandlung mit Rilmenidin führt zu einer Reduktion der Mikroalbuminurie [11] und ist somit eine Behandlungsoption mit potentiell nephroprotektiven Effekten [12].

Außerdem zeigen Studien eine neutrale, z. T. sogar günstige Wirkung von Iterium® auf den metabolischen Status sowie eine Besserung der Insulinresistenz [13, 14], was die Substanz für Patienten mit metabolischem Syndrom oder Typ-2-Diabetes interessant macht.

Für stress- oder hormonell bedingte Hypertonie

Iterium® kann auch bei Stresshypertonikern frühzeitig eingesetzt werden, da es mit einem vergleichbaren Auftreten von Nebenwirkungen wie unter Placebo [3] den Blutdruck auch in Stresssituationen signifikant reduziert [15]. Die Herzfrequenz-Variabilität bei körperlicher Belastung wird bewahrt – signifikant besser als zum Beispiel mit Atenolol [16].

Es kann in der Menopause zur hormonell bedingten Erhöhung der Sympathikusaktivität kommen und dadurch zur Steigerung des Blutdrucks führen: Iterium® ist auch bei perimenopausalen Frauen eine mögliche Behandlungsstrategie, die ihre Blutdruckwerte sowie ihre Lebensqualität signifikant verbessert [17].

Geeignet als Monotherapie und in Kombination

Durch die spezifische Senkung der sympathischen Überaktivität bietet Iterium® einen Wirkansatz zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, in Monotherapie oder zur Verstärkung einer vorigen antihypertensiven Therapie. Bei Bedarf kann das Auftitrieren auf 2 mg/Tag nach 4 Wochen weitere +24 % vorher mangelhaft kontrollierte Hypertoniepatienten zum Zielblutdruck bringen.

Literatur:

1. Esler M et al. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion. J Hypertens 2004; 22: 1529–34.

Einfach wirksam, einfach verträglich

- Durch seine spezifische Bindung an I1-Imidazolin-Rezeptoren bewirkt das Antihypertensivum Iterium® 1 mg/Tag eine 24-Stunden-Blutdrucksenkung mit einem vergleichbaren Auftreten von Nebenwirkungen wie unter Placebo!
- Dadurch ist Iterium® einfach in der Anwendung: Es braucht weder Laborkontrolle noch Dosisanpassung bei Hypertonikern je den Alters und Komorbidität**.
- Dank seines außergewöhnlichen Wirkansatzes ist Iterium® in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva für Patienten im Alter oder mit Diabetes, Dyslipidämie oder unter Stress geeignet.

2. Anichkov DA et al. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose in hypertensive women with metabolic syndrome. Curr Med Res Opin 2005; 21: 113–9.

3. Fachinformation Stand Juni 2015.

4. Reid JL et al. Update on Rilmenidine: Clinical benefits. Am J Hypertens 2001; 14: 322S–324S.

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

6. Farsang C et al., Value of rilmenidine therapy and its combination with perindopril on blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension (VERITAS). Curr Med Res Opin 2003; 19: P1–P13.

7. Galley P et al. Antihypertensive efficacy and acceptability of rilmenidine in elderly hypertensive patients. Am J Cardiol 1988; 61: 860–900.

8. Harron DWG et al. Distinctive features of rilmenidine possibly related to its selectivity for imidazoline receptors. Am J Hypertens 1992; 5: 91S–98S.

9. Seshasai SR et al., the Emerging Risk factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364: 829–41.

10. Gerstein H et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286: 421–6.

11. Dupuy O et al. Efficacy of rilmenidine, a selective I1 imidazoline receptor binding agent in diabetic hypertensive patients. Am J Hypertens 2000; 13: 123S–126S.

12. Bauduceau B et al. Rilmenidine in the hypertensive type-2 diabetic. J Cardiovasc Risk 2000; 7: 57–61.

13. De Luca N et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. J Hypertens 2000; 18: 1515–22.

**Rilmenidin kann sowohl bei älteren Hypertonikern als auch bei Diabetikern ohne Dosiskorrektur zur Behandlung eines gleichzeitig bestehenden Bluthochdrucks eingesetzt werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist bei einer Kreatininclearance > 15 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.

14. Soler J et al. Effects of imidazolic agonism on blood pressure, sympathetic activity, left ventricular hypertrophy and insulin resistance. *Curr Hypertens Rev* 2011; 7: 88–94.

15. Fauvel JP et al. Effects of rilmenidine on stress-induced peak blood pressure and renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 41–5.

16. Panfilov V et al. Comparative effects of rilmenidine and atenolol on tests of autonomic function and

mental and dynamic exercise in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: S44–S47.

17. Kawecka-Jaszcz K et al. Rilmenidine - its antihypertensive efficacy, safety and impact on quality of life in perimenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *Blood Pressure* 2006; 15: 51–8.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Servier Austria GmbH

Dr. Audrey Hasse

A-1070 Wien,

Mariahilferstraße 20/7

Tel.: 01/5243999-76

E-Mail: audrey.hasse@servier.com

Iter/C2/2015–16/Artikel JfH, Jänner 2016

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

Bezeichnung: Iterium® 1 mg-Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 47 mg 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 Sultopride), 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-Durchdrückrücken in einer Faltschachtel. Packungen zu 30 Stück. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers*:** SERVIER AUSTRIA GMBH, Mariahilferstraße 20/7, 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.

ITERIUM®

Das sympathische Antihypertensivum



Altersbedingte
Hypertonie^{2,4,6}



Stressbedingte
Hypertonie⁸



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



Perimenopausale
Disposition⁹

zur Kombination^{1,2} mit:

Betablocker*
ACE-Hemmer
AT2-Blocker
Ca-Kanalblocker
Diuretikum

1x1

Grüne Box



bei Bedarf Steigerung
auf 1-0-1 nach 1 Monat¹

Das sympathische Antihypertensivum