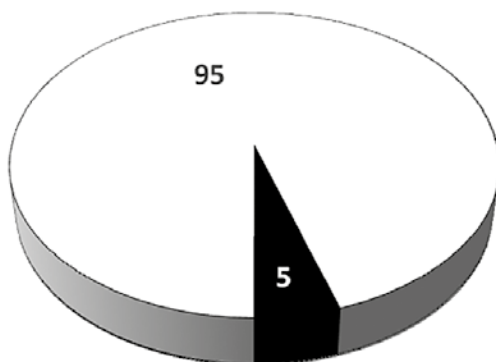


Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Ursachen einer Nierenarterienstenose



□ Atherosklerose
■ Fibromuskuläre Dysplasie

Nierenarterienstenose und ischämische Nierenerkrankungen – eine Übersicht

F. C. Prischl, E. Seiringer, M. Wallner, L. Wimmer, M. Windpessl

Was gibt es Neues zum Thema Ziel-Blutdruck? Die SPRINT-ABPM-Studie

J. Slany, R. Zweiker, T. Weber

Hypertension News-Screen

T. Weber

120 Jahre Blutdruckmessung nach Riva-Rocci

J. Slany

RUBRIKEN

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Airborne Pollution and Hypertension/ Luftverschmutzung und Hypertonie

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie, 18.–19.11.2016, Wien Abstracts der Poster

Aktuelles: Störungen des sympathischen autonomen Nervensystems als Ursache des instabilen Hypertonus („Brittle-Hypertonus“) und die Anwendung von Rilmenidin

F. Skrabal

Pharma-News

Medizintechnik

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

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

Member of the



Adam liebt CandAm®

Das Neu-Original



Stärken



Substanzen kombiniert
Candesartan + Amlodipin



- fach verordnen



Inhalt

Editorial T. Weber	4
Nierenarterienstenose und ischämische Nierenerkrankungen – eine Übersicht F. C. Prischl, E. Seiringer, M. Wallner, L. Wimmer, M. Windpessl	5
Was gibt es Neues zum Thema Ziel-Blutdruck? Die SPRINT-ABPM-Studie J. Slany, R. Zweiker, T. Weber	13
Hypertension News-Screen T. Weber	19
120 Jahre Blutdruckmessung nach Riva-Rocci J. Slany	20
RUBRIKEN	
Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)	22
European Society of Hypertension Scientific Newsletter Airborne Pollution and Hypertension/ Luftverschmutzung und Hypertonie	23
Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie, 18.–19.11.2016, Wien Abstracts der Poster	27
Aktuelles Störungen des sympathischen autonomen Nervensystems als Ursache des instabilen Hypertonus („Brittle-Hypertonus“) und die Anwendung von Rilmenidin F. Skrabal	33
Pharma-News	37
Hinweise für Autoren	38
Medizintechnik	39
Titelbild: Ursachen einer Nierenarterienstenose: In 95 % der Fälle ist eine Nierenarterienstenose auf Atherosklerose zurückzuführen und in etwa 5 % auf eine fibromuskuläre Dysplasie. Aus F. C. Prischl, Abb. 2, Seite 6.	

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,
H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4x im Jahr

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

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

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

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

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

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

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



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Im vorliegenden Heft finden Sie eine ausführliche Übersicht zur Nierenarterienstenose und ischämischen Nierenerkrankung von **Friedrich Prischl**. Obwohl mehrere randomisierte Studien vorliegen, sind die Akten zur Frage der interventionellen Revaskularisierung sicher noch nicht geschlossen. Ein möglicher Algorithmus zum Vorgehen in der klinischen Routine wird vorgestellt.

Die Debatte zu den Blutdruckzielwerten nach der Sprint-Studie hält an. Als Vorbereitung für den in Planung befindlichen Blutdruckkonsens Österreich haben **Jörg Slany, Robert Zweiker** und **Thomas Weber** diesbezügliche Überlegungen angestellt. In aller Kürze kann man sagen: Das Pendel bewegt sich wieder vorsichtig nach unten. Das Ergebnis wurde vom Vorstand der ÖGH approbiert, Sie finden es auf den folgenden Seiten und auf unserer Homepage www.hochdruckliga.at

Jörg Slany erinnert an die Anfänge der Blutdruckmessung mit der Manschette durch Riva-Rocci. **Falko Skrabal** stellt das Konzept des Brittle-Hypertonus (starke Blutdruckschwankungen durch Verlust der Kurzzeit-Regulation des Blutdrucks) und mögliche therapeutische Strategien vor.

Weiters finden Sie die Abstracts, die bei der letzten Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie präsentiert wurden. Diese 12 Beiträge sind ein schönes Zeichen für das wissenschaftliche Interesse am Bluthochdruck in Österreich!

Ein Newsletter der ESH zum Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Bluthochdruck rundet die vorliegende Ausgabe ab – offensichtlich besteht hier zunehmende Evidenz.

Ich wünsche Ihnen eine spannende und anregende Lektüre!

Ihr

Thomas Weber

Editorial Board 2017:

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

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

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Braunau
Doz. Dr. Wolfgang Dichtl, Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, Wels
Univ.-Prof. Dr. Peter Fitscha, Wien
Dr. Bernd Fürthauer, Maishofen
Univ.-Prof. Dr. Robert Gasser, PhD, Graz
CA 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
Prof. Dr. Karl Lhotta, Feldkirch
Univ.-Prof. Dr. Dieter Magometschnigg, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gert Johann Mayer, Innsbruck

Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans Joachim Nesser, Linz
Dr. Paul Pavsek, Wien
PD Dr. Sabine Perl, Graz
Univ.-Prof. Dr. Max Pichler, Salzburg
Univ.-Doz. Dr. Friedrich C. Prischl, Wels
Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder, Wien
Dr. Miklos Rohla, Wien
Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Graz
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

Nierenarterienstenose und ischämische Nierenerkrankungen – eine Übersicht

F. C. Prischl, E. Seiringer, M. Wallner, L. Wimmer, M. Windpessl

Kurzfassung: Das Spektrum der klinischen Präsentation von Patienten mit Nierenarterienstenose kann von Symptombfreiheit bis zum bedrohlichen Syndrom eines blitzartig auftretenden Lungenödems reichen oder auch Ursache einer Niereninsuffizienz sein. Nachdem der Zusammenhang zwischen Hypertonie und Nierenarterienstenose erkannt worden war und die Revaskularisierung mittels Angioplastie und Stentimplantation etabliert war, häuften sich unter der Verdachtsdiagnose „renovaskuläre Hypertonie“ Angiographien wie Gefäßinterventionen. Spät erst erfolgten größere Studien, die eine Standardtherapie bzw. die optimale medikamentöse Therapie mit einer Intervention im Langzeitverlauf verglichen. Die Ergebnisse dreier Studien (STAR, ASTRAL, CORAL) waren ernüchternd, zumal sich kein signifikanter klinischer Vorteil einer Intervention zeigen ließ und zudem beträchtliche „Nebenwirkungen“ bis hin zu Todesfällen zu beobachten waren. Diesen Studien ist allerdings kritisch zu begegnen, da die Patientenauswahl zu hinterfragen ist. Vielfach wurden Patienten mit niedrigem Risiko, mit hämodynamisch nicht wirksamer Stenose eingeschlossen oder es handelte sich um Patienten, bei denen sich der betreuende Arzt hinsichtlich Aussicht auf Erfolg einer Intervention unsicher war.

Die vorliegende Übersicht stellt das Spektrum der Erkrankung dar, beschreibt die klinische Präsentation, die Pathogenese und den gegenwärtigen Stand der Diagnostik. Die wesentlichen Studien werden kritisch beleuchtet und es wird herausgearbeitet, wer vielleicht doch von einer Revaskularisierung profitieren könnte. Nutzen und Risiko der verschiedenen Therapieverfahren werden abgewogen. Ergebnis der Diskussion ist, dass es provokant heißen muss: „Zurück an

den Start“. Eigentlich müssten alle Patienten mit atherosklerotisch bedingter Nierenarterienstenose klinisch und diagnostisch exakt charakterisiert und dann in prospektiven randomisierten Studien entweder einer optimalen medikamentösen Therapie oder Revaskularisierung zugeführt werden. Nachfolgend ist der Langzeitverlauf mit Endpunkten wie Tod, Häufigkeit und Art kardiovaskulärer Ereignisse, Progression einer Niereninsuffizienz und Auftreten von Dialysepflichtigkeit auszuwerten. Ebenso sind Sicherheitsaspekte auszuwerten.

Schlüsselwörter: Nierenarterienstenose, renovaskuläre Erkrankung, ischämische Nierenerkrankung, Hypertonie, Revaskularisierung, blitzartig auftretendes Lungenödem, Pickering-Syndrom

Abstract: Renal artery stenosis and ischemic kidney disease – a review. The spectrum of clinical presentation of patients with renal artery stenosis may differ widely, including asymptomatic patients in whom stenosis is detected by chance only, and flash pulmonary edema, a potentially life threatening syndrome. Further, renal failure may be the result of ischemic kidney disease. When renovascular hypertension was recognized more frequently, and angioplasty and stent placement were established in renal artery stenosis, both diagnostic angiography and interventional therapy turned into widely used techniques. Lately only, larger studies were initiated that compared former non-interventional standard therapy or optimal medical therapy with angioplasty and stent. Three large studies (STAR, ASTRAL, CORAL) revealed disappointing results in terms of no clinically relevant or significant

difference between medical and interventional treatment. Even serious and in part devastating side effects of interventional therapy including deaths were seen. The studies, however, have to be judged insufficient, especially because of patient selection. Many low-risk patients, with stenosis hemodynamically irrelevant were included, or the treating physician was not sure whether the patient would benefit from intervention.

This review focuses on the clinical spectrum of presentation and describes the characteristic symptoms that should make one alert to suspect renovascular hypertension from renal artery stenosis. Pathogenesis and the diagnostic approach are discussed. Further, a critical review of studies is done. The circumstances are presented under which patients may eventually benefit from revascularization, weighing risks and benefit of the various treatment approaches.

Finally, the conclusion is to “go back to the beginning”. Indeed, virtually all patients with atherosclerotic renal artery stenosis would have to be characterized exactly according to clinical and diagnostic presentation. Subsequently, all have to be included in carefully planned, prospective randomized trials comparing optimized medical therapy and revascularization. A sufficient long-term follow-up has to be performed focusing on hard endpoints like death, number and type of cardiovascular events, progression of renal failure and dialysis-dependence, and safety issues have to be evaluated carefully. **J Hyperton 2017; 21 (1): 5–12.**

Keywords: renal artery stenosis, renovascular disease, ischemic renal disease, hypertension, revascularization, flash pulmonary edema, Pickering syndrome

■ Einleitung

Die atherosklerotisch bedingte Nierenarterienstenose (ARAS = atherosclerotic renal artery stenosis) und deren Management stellen nach wie vor eine Herausforderung für den Kliniker dar. Lange Zeit war die Suche nach einer RAS einer der ersten diagnostischen Schritte in der Abklärung bezüglich sekundärer Hypertonie. Ziel war, durch interventionelle Therapie die renovaskuläre Hypertonie zu heilen oder zumindest eine Besserung oder Stabilisierung zu bewirken. Unter diesem Aspekt war es etwa in den USA bei Medicare-Patienten zu einem Anstieg an Interventionen von 7660 im Jahr 1996 auf 18520 Interventionen im Jahr 2000 gekommen [1] und die Zahl stieg nach Schätzungen bis 2005 weiter bis auf über 35000 Interventionen an [2].

Die Bemühungen, Hypertonie zu heilen oder zu verbessern, werden verständlich, wenn man weltweite Analysen der WHO über Todesursachen bedenkt [3]. Bei Auswertung von 58,8 Millionen Todesfälle war 2004 Hypertonie mit 12,8 % der Fälle die häufigste Todesursache, relativ abgeschlagen erst gefolgt von Tabakgebrauch mit 8,7 % und erhöhtem Blutzucker mit 5,8 % [3].

■ Spektrum der ischämischen Nierenerkrankung

Eine RAS kann sowohl Zufallsbefund bei einem asymptomatischen Patienten sein [4] oder kann sich als dramatisches klinisches Syndrom mit blitzartig auftretendem Lungenödem (flash pulmonary edema = FPE) präsentieren, letzteres als Pickering-Syndrom in der Literatur gut dokumentiert [5]. Untersuchungsreihen von Hypertonikern, die einer Koronar- und gleichzeitig einer Nierenangiographie unterzogen wurden, zeigen eine Prävalenz der ARAS von 6,2 bis 28 % [6]. Zu betonen ist allerdings, dass in derartigen Studien sowohl Patien-

Eingelangt am 22.12.2016, angenommen am 25.01.2017

Aus dem Bereich Nephrologie, IV. Interne Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Friedrich Prischl, Bereich Nephrologie, IV. Interne Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42, E-mail: friedrich.prischl@klinikum-weg.at

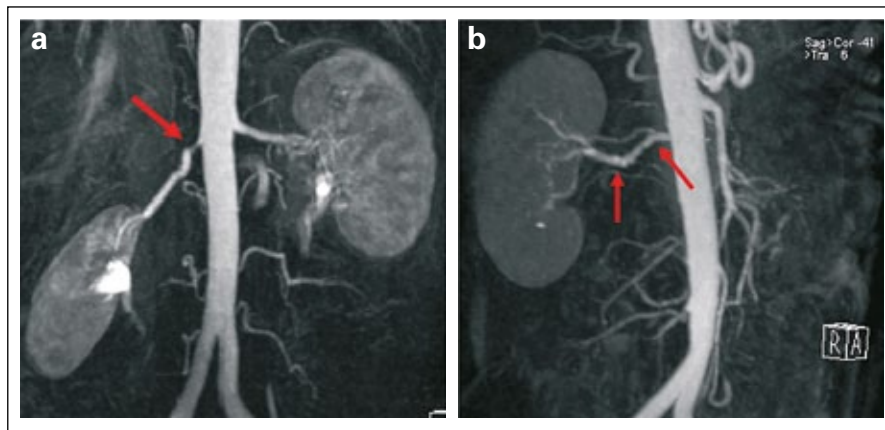


Abbildung 1: Arten der Nierenarterienstenose: **1a** (links): MR-Angiographie bei einem 57-jährigen Mann mit neu entdeckter Hypertonie. Ostium-nahe zeigte sich eine knapp 1 cm lange Stenose der rechten Nierenarterie. **1b** (rechts): MR-Angiographie einer 49-jährigen Hypertonikerin. Es zeigte sich das charakteristische Bild perlchnur-artig veränderter Nierenarterien, wie es bei fibromuskulärer Dysplasie typisch ist.

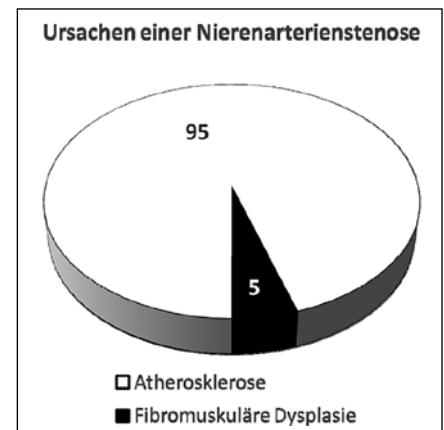


Abbildung 2: Ursachen einer Nierenarterienstenose: In 95 % der Fälle ist eine Nierenarterienstenose auf Atherosklerose zurückzuführen und in etwa 5 % auf eine fibromuskuläre Dysplasie.

ten mit RAS detektiert werden, die eine „echte“ renovaskuläre Hypertonie haben, als auch Hypertoniker mit/ohne koronarer Herzkrankheit, die zusätzlich als Zufallsbefund auch eine ARAS aufweisen.

Daneben kann eine RAS Ursache einer Nierenfunktions-einschränkung unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlich rascher Progredienz sein, was als ischämische Nierenerkrankung bezeichnet wird [7]. Neben atherosklerotischen Veränderungen an dem von der Aorta abgehenden Hauptgefäß der Nierenarterie gibt es auch die Möglichkeit multipler Gefäßstenosen in deren Aufzweigungen, den Gefäßen 2., 3. und 4. Ordnung. Diese können exakt die gleichen pathophysiologischen Konsequenzen wie eine Ostium-nahe Stenose haben, sind aber einer Intervention (derzeit) nicht zugänglich. Aus diesem Grund wird solchen Veränderungen weniger Beachtung geschenkt, obwohl – spekulativ gedacht – gerade auf derartigen morphologischen Befunden die günstigen Effekte moderner medikamentöser Kombinationstherapie beruhen könnten. In der CORAL-Studie etwa bestand die medikamentöse Therapie aus einem Angiotensinrezeptorblocker ± Hydrochlorothiazid, einem Kalziumantagonisten, einem hochpotenten Statin, Acetylsalicylsäure und einer Beratung hinsichtlich Beenden des Rauchens sowie definierten Zielwerten hinsichtlich Blutdruck und Lipiden [8]. Diese Therapie führte zu einer mittleren systolischen Blutdrucksenkung von 15,6 mmHg und war damit der Blutdrucksenkung durch Intervention (16,6 mmHg) vergleichbar. Es ist kaum vorstellbar, dass eine singuläre Gefäßeinengung auf medikamentöse Therapie anspricht, sondern es ist wohl überwiegend die „Systemerkrankung“ Atherosklerose.

Anatomisch betrachtet am weitesten distal, in den Kapillarschlingen der Glomerula, manifestiert sich die hypertensive Glomerulosklerose, die vermutlich mehr als Folge denn Ursache einer (langjährig bestehenden) Hypertonie zu sehen ist. Eine rezente Untersuchung aus China verglich klinische und histopathologische Befunde. Betroffen sind überwiegend Männer in der Mitte des 5. Lebensjahrzehnts mit positiver Familienanamnese hinsichtlich Hypertonie in 58,8 % [9]. Vier von fünf (79,3 %) weisen eine hypertensive Retinopathie auf und 56,7 % haben ein Cor hypertonicum. Alle in diesem Kollektiv wurden Nieren-biopsiert und hatten ein erhöhtes Se-

rum-Kreatinin und eine Proteinurie. Auch wenn die Publikation es nicht ausdrücklich erwähnt, dürfte es sich um unbehandelte Patienten gehandelt haben, was somit den Spontanverlauf des Krankheitsbildes beschreibt [9].

Der Vollständigkeit halber muss darauf verwiesen werden, dass neben der häufigsten Form der atherosklerotisch bedingten RAS (Abb. 1a) auch die fibromuskuläre Dysplasie (Abb. 1b) und ganz selten eine Vaskulitis Ursache einer renovaskulären Hypertonie sein kann. Die fibromuskuläre Dysplasie ist definiert als idiopathische, segmentale, nicht-atherosklerotische Erkrankung der Muskelzellen in der Arterienwand, die zu Stenosen, daneben auch zu Aneurysmen mit dem typischen perlchnurartigen Bild der Nierenarterien führt [10]. Die fibromuskuläre Dysplasie zeichnet für etwa 5 % der Nierenarterienstenosen verantwortlich (Abb. 2). Auch Gefäßwanddissektion und Gefäßverschlüsse sind beschrieben. Betroffen sind überwiegend die Nierenarterien und die Arteriae carotides, neueren Untersuchungen zufolge können aber auch die Koronararterien beteiligt sein [11].

■ Klinik der renovaskulären Hypertonie

Die ARAS wird immer mehr zu einer Erkrankung der älteren Bevölkerung [7]. Risikofaktoren bzw. assoziierte Risikomarker für eine ARAS sind höheres Alter, symptomatische koronare Herzkrankheit, zentrale und periphere arterielle Verschlusskrankheit, erhöhte Cholesterinspiegel, Hypertonie und Anamnese chronischen Zigarettenrauchens [12]. Diese und weitere, mehr oder weniger typische anamnestische Angaben wie klinische Befunde sollten an die Möglichkeit einer ARAS als Ursache des Beschwerdebildes denken lassen [13]. Sie sind in Tabelle 1 angeführt. Zu beachten ist, dass gelegentlich Normotension oder eine nur milde Hypertonie trotz ARAS vorliegen kann, was in erster Linie auf Patienten mit gleichzeitiger Herzinsuffizienz zutrifft [14]. Wird bei Patienten mit bislang nicht diagnostizierter ARAS und durch die Stenose ausgelöster renovaskulärer Hypertonie eine Therapie mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System- (RAAS-) Blockern begonnen, so kann dies zu einem Serum-Kreatininanstieg bis akutem Nierenversagen führen, was meist mit Absetzen der Therapie reversibel ist. Eine Abklärung hinsichtlich RAS ist dann jedenfalls indiziert, der Betroffene muss allerdings prin-

ziell für die eventuelle therapeutische Konsequenz einer Intervention geeignet sein. Aufgrund dieser Beobachtung ist es generell ratsam, ca. 1 Woche nach erstmaligem Beginn einer RAAS-Blockade das Serum-Kreatinin zu kontrollieren, ebenso bei signifikanter Dosisänderung.

Ist die Genese einer Niereninsuffizienz in einer ischämischen Nephropathie zu sehen, so ist Voraussetzung, dass gleichzeitig eine Hypertonie und eine chronische Niereninsuffizienz bestehen. Die Diagnose ist allerdings nur zutreffend, wenn eine beidseitige, üblicherweise mehr als 70 %ige Stenose oder eine einseitige RAS bei funktioneller oder tatsächlicher Einnierigkeit besteht. Die möglichen klinischen Situationen, die an eine ARAS als Ursache einer Niereninsuffizienz denken lassen sollten, sind in Tabelle 2 zusammengefasst [13]. Laborchemisch zeigt sich dann typischerweise neben dem erhöhten Serum-Kreatinin unterschiedlichen Ausmaßes ein unauffälliges Harnsediment. Ebenso verdächtig ist eine Seitendifferenz im Längsdurchmesser der beiden Nieren in bildgebenden Untersuchungen, wobei exakte Angaben in der Literatur zu meist fehlen. Als relevant wird immer wieder ein Unterschied im Längsdurchmesser von 1–1,5 cm genannt. Neben der Längendifferenz im Ultraschall [15] wird auch das Organvolumen [16], errechnet aus CT- oder MR-Bildern, als wichtige Größe genannt. Es wird als möglicher Prädiktor hinsichtlich Ansprechen auf eine Intervention gesehen. Die von einer ARAS betroffenen Nieren sind kleiner als die nicht betroffenen Organe. Andererseits gibt es widersprüchliche Aussagen, dass ein relativ höheres Organvolumen mit einem besseren Ergebnis nach Intervention einhergeht [16], was andere Autoren nicht bestätigen [15].

Wie häufig eine Niereninsuffizienz bei ARAS ist, zeigt eine Untersuchung der Mayo Clinic [17]. Bei 258 Patienten (mittleres Alter 74a), die sich von 1996 bis 2000 einem Stenting einer ARAS unterzogen, lag das mittlere Kreatinin bei 1,6 mg/dl. Die eGFR, berechnet nach der MDRD-Formel ergab, dass fast 85 % der Patienten ein Stadium 3–5 und immerhin fast ein Viertel Stadium 4 oder 5 der Niereninsuffizienz hatten. Diese Koinzidenz ist nicht unbedeutend. Nachdem eingeschränkte Nierenfunktion auch ein prognostischer Marker ist, darf es nicht wundern, dass auch bei erfolgreichem Stenting nachfolgend die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht sind [18]. Naturgemäß bleibt klinisch dabei offen, ob die Niereninsuffizienz per se oder eigentlich die generalisierte Atherosklerose die Prognose bestimmt.

■ Pathogenese

Generell betrachtet bedeutet „ischämische Nephropathie“ jede Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), die auf einen reduzierten renalen Blutfluss zurückzuführen ist. Dies würde neben der ARAS auch die akute Tubulusnekrose, Vaskulitis, thrombotische Mikroangiopathie oder etwa Immunkomplex-Glomerulonephritis einschließen. Im engeren Sinne versteht man darunter aber doch die Stenose oder den Verschluss der die Nieren versorgenden Arterien. Interessanterweise kommt es über längere Strecken einer progredienten Gefäßverengung mit Abnahme des renalen Perfusionsdrucks um im Mittel bis 40 % und des renalen Blutflusses um im Mittel 30 % zwar zu einer GFR-Abnahme, nicht jedoch zu einer

Tabelle 1: Anamnese und klinische Befunde, die an eine renovaskuläre Hypertonie, ausgelöst durch Nierenarterienstenose denken lassen (sollten)

Schwere oder maligne Hypertonie (Endorganschäden!)
Behandlungsrefraktäre Hypertonie (mindestens 3 Antihypertensiva)
Plötzlicher Blutdruck-Anstieg bei vorher stabilen Werten
Hypertonie vor der Pubertät
Hypertonie vor dem 30. Lebensjahr mit negativer Familienanamnese bezüglich Hypertonie ohne Übergewicht
Kreatininanstieg > 30 % vom Ausgangswert nach Gabe von RAAS-Blockern
Hypertonie bei einem Patienten mit generalisierter Atherosklerose, einseitig verkleinerter Niere oder Nieren-Größendifferenz > 1,5 cm
Hypertonie und wiederholt „flash pulmonary edema“
Hypertonie-Beginn erst nach dem 55. Lebensjahr
Hypertonie und Strömungsgeräusch periumbilikal
Signifikant wechselnde Serum-Kreatinin-Werte im Verlauf, die in erster Linie mit sich änderndem Volumenstatus in Zusammenhang stehen
Sich verschlechternde Nierenfunktion nach Implantation eines Aorten-Stentgrafts

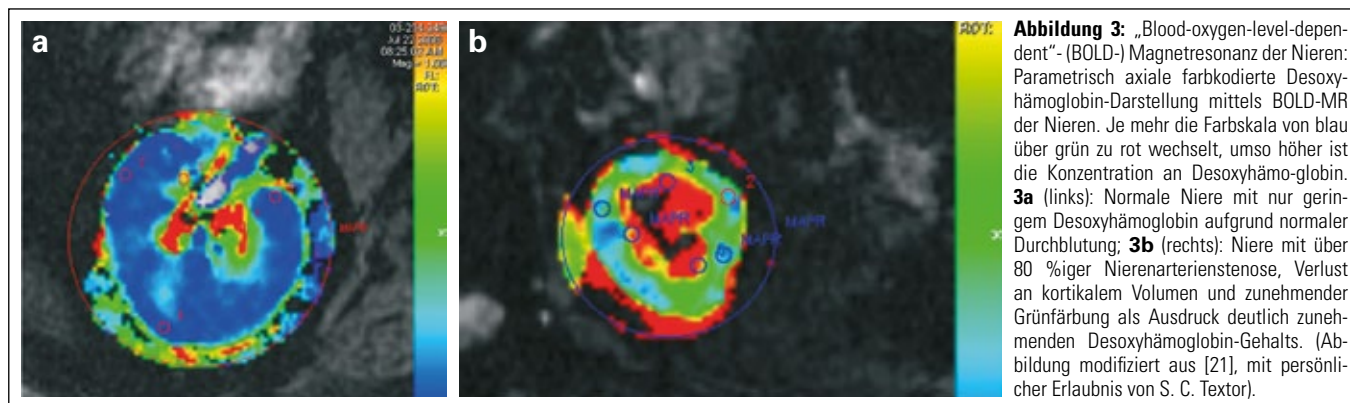
Tabelle 2: Klinische Situationen, die an eine Nierenarterienstenose als Ursache einer Niereninsuffizienz denken lassen

Unerklärbare, persistierende und progrediente Niereninsuffizienz
Akute Verschlechterung einer chronischen Niereninsuffizienz (z. B. nach RAAS-Blocker-Gabe)
Stark schwankende S-Kreatinin-Werte, vermutlich aufgrund von Schwankungen im Volumenhaushalt
Niereninsuffizienz mit unauffälligem Harnsediment
Einseitig verkleinerte Niere

relevanten Gewebe-Hypoxie [19]. Offenbar existieren potente Adaptationsmechanismen. Erst ab einem Stenosegrad von 70–80 % kommt es zu einer vor allem kortikalen Hypoxie, wie mit Hilfe von „blood-oxygen-level-dependent“- (BOLD-) Magnetresonanz-Untersuchungen bildlich gezeigt werden kann [20]. Wie Abbildung 3a zeigt, ist bei ungestörter Gefäßversorgung die Durchblutung des Nierenkortex (blau) gegenüber dem Nierenmark ausgezeichnet, während bei hochgradiger Nierenarterienstenose (Abb. 3b) die Oxygenierung der Nierenrinde sich zunehmend ähnlich dem Nierenmark verhält.

In tierexperimentellen Studien konnte mittels Multidetektor-3D-CT gezeigt werden, dass es als Folge einer signifikanten RAS zu einer Rarefizierung kleinerer Gefäße im Sinne eines „microvascular remodelling“ kommt [22]. Gleichzeitig werden inflammatorische und oxidative Stoffwechselvorgänge aktiviert, die in letzter Konsequenz zu interstitieller Fibrose führen. Dieselben Autoren konnten aber zeigen, dass durch die Gabe autologer endothelialer Progenitor-Zellen die Gefäßrarefizierung rückgängig gemacht werden kann. Diese Zellen und von ihnen ausgeschickte Botenstoffe verringern offenbar signifikant die profibrotische Aktivität und schwächen das Remodelling ab [22].

Eine rezente Untersuchung verschiedener inflammatorischer Biomarker bestätigt die Bedeutung solcher Phänomene [23]. „Neutrophil gelatinase-associated lipocalin“ (NGAL) und „kidney injury molecule-1“ (KIM-1) sind Signalbiomarker bei akutem Nierenversagen [24], während „insulin-like growth



factor binding protein 7“ (IGFBP7) und „tissue inhibitor of metalloproteinase-2“ (TIMP-2) als stratifizierende Risiko-Biomarker [25] untersucht sind. Wang und Mitarbeiter zeigten, dass NGAL, TIMP-2, IGFBP7 bei RAS erhöht sind [23]. Der Verlauf der Marker TIMP-2 und IGFBP7 zeigte, dass im Sinne einer relativen Gewebe-Protektion ein G1-Zellzyklus-Arrest erfolgt, der durch Kontrastmittel und Stentplatzierung geschädigte Zellen davon abhält, sich zu teilen. NGAL wiederum fiel postinterventionell ab und blieb so über 3 Monate, während gleichzeitig das Nierenvolumen, die Nierenperfusion, der renale Blutfluss und die GFR anstiegen [23]. Die Hypoxie-induzierte Inflammation dürfte also pathogenetisch von großer Bedeutung sein.

■ Diagnosestellung

Wie in den Tabellen 1 und 2 angeführt, sind es mehr oder weniger typische Risikokonstellationen, Anamnese und klinische Befunde, die an die Möglichkeit des Vorhandenseins einer RAS und eine entsprechende Abklärung denken lassen sollten. Sofern die RAS hämodynamisch wirksam ist, typischerweise ab 70 %, liegt fast immer eine Hypertonie und/oder eine Niereninsuffizienz vor.

Bevorzugt kommt heute, nicht zuletzt auch je nach lokaler Verfügbarkeit, für die morphologische Diagnostik entweder eine MR-Angiographie [26], eine Spiral-CT-Angiographie [27] oder die Duplexsonographie [28, 29] zum Einsatz. Diese Untersuchungen sind imstande, die Nierenarterie ab dem Abgang aus der Aorta zu untersuchen, distale Stenosen in Gefäßen der 3. und 4. Ordnung werden häufig aber nicht korrekt erkannt. Die konventionelle Angiographie ist kein Suchtest.

Tabelle 3: Methoden zum Screening und zur Abklärung einer Nierenarterienstenose

Methode	Literatur	Sensitivität	Spezifität
MR-Angiographie	25	100 %	96 %
Spiral-CT mit Angiographie	26	93 %	81 %
Duplex-Sonographie	27	85 %	92 %
Plasma Renin Aktivität	28, 29	75–100 %	60–95 %
Nierenvenen-Renin $\geq 1,5$ kontralateral	28, 29	Keine Angaben	Keine Angaben
Captopril-Szintigraphie*	32	> 90 %	> 90 %

*Angaben treffen zu bei normaler bzw. nur mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Text).

Die Indikationsstellung dazu erfolgt, wenn bereits an eine Intervention gedacht wird.

Die weiteren in Tabelle 3 angeführten Untersuchungsmethoden sollen die hämodynamische Wirksamkeit der ARAS, zumindest annäherungsweise, nachweisen. So zeigt die Bestimmung des Nierenvenen-Renins zwar bei deutlichem Seitenunterschied an, dass zu > 90 % eine Blutdrucksenkung nach Angioplastie (bzw. operativer Sanierung) eintritt, allerdings ist das auch bei ca. 50 % der Patienten ohne ausgeprägte Seitendifferenz der Reninspiegel der Fall. Die Szintigraphie hat eine sehr variable Sensitivität und Spezifität. Ihr Hauptnutzen liegt in der Erkenntnis, wieviel jede der beiden Nieren zur Ausscheidung beiträgt. Bei weniger als 15 % Anteil an der Ausscheidung sollte nämlich ev. die Nephrektomie erwogen werden, was sich günstig auf die Hypertonie auswirkt [30, 31].

In der Anwendung der Captopril-Szintigraphie zur RAS-Diagnostik ist entsprechend Leitlinien aber zu beachten, dass die vergleichsweise gute Sensitivität und Spezifität bei eingeschränkter Nierenfunktion – genannt wird ein Schwellenwert des Serum-Kreatinins von 1,7 mg/dl bzw. eine GFR < 50 ml/min – reduziert sind [32]. Weitere Faktoren, die das Untersuchungsergebnis verfälschen können, sind die Einnahme von Kalziumkanal-Blockern, Salz-Depletion oder Volumen-Mangel. Auch die Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer RAS und renovaskulären Hypertonie, das heißt letztlich die Patientenselektion, beeinflusst das Ergebnis und die Interpretation der Untersuchungsbefunde [32].

In der Praxis begnügen sich viele mit der morphologischen Diagnostik und stellen daraus die Indikation zur Intervention. Möglicherweise ist das eine von vielen denkbaren Erklärungen, warum die Ergebnisse einer Intervention, sowohl hinsichtlich Heilung oder Verbesserung einer Hypertonie bzw. Verbesserung oder Stabilisierung einer Niereninsuffizienz derart heterogen sind und sogar zu einer Verschlechterung der Situation führen können.

■ Die großen Drei – STAR, ASTRAL, CORAL

Neben vielen kleineren Fallserien wurden zwischen 2009 und 2014 drei große Studien publiziert, die einen Vergleich zwischen medikamentöser Therapie und Revaskularisierung (Dilatation mit Stentimplantation) zogen: STAR [33], ASTRAL [34] und CORAL [8], publiziert 2009, 2009 und 2014. We-

sentliche Parameter der Studien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Bereits die Ein- und Ausschlusskriterien weisen deutliche Unterschiede auf. In STAR war eine eGFR < 80 ml/min/1,73m² und eine ARAS von 50 % oder höhergradig gefordert. Der Blutdruck sollte mit gleichbleibender Medikation stabil sein. Während die mittlere eGFR deutlich unter dem genannten Wert lag, hatten immerhin 32 % der Patienten mit Intervention eine Stenose von maximal 70 %, was vielfach als Grenze zur hämodynamischen Wirksamkeit von Gefäßstenosen angesehen wird. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Schrumpfnieren (Längsdurchmesser < 8 cm), Nierenarterien-Durchmesser < 4 mm, eGFR < 15 ml/min/1,73m², Diabetes mit Proteinurie > 3 g/d oder mit maligner Hypertonie [33].

In ASTRAL war wörtlich gefordert, dass die Patienten eine „substantielle ARAS in zumindest einer Nierenarterie haben mussten, die als potentiell intervenierbar angesehen wurde und wo der betreuende Arzt sich unsicher sein musste, dass der Patient definitiv einen klinischen Vorteil von einer Revaskularisierung haben würde“. Ausschlusskriterium war, dass eine chirurgische Revaskularisierung sofort oder innerhalb 6 Monaten erforderlich sein würde, dass eine nicht-atherosklerotische RAS vorlag oder die Patienten bereits eine frühere Intervention hatten [34].

Für CORAL war ein systolischer Blutdruck von zumindest 155 mmHg unter zwei oder mehr Antihypertensiva, eine 80–< 100 %ige ARAS oder eine 60–80 %ige ARAS mit einem systolischen Druckgradienten von mindestens 20 mmHg gefordert. Im Verlauf wurden die Einschlusskriterien geändert, eine systolische Hypertension war nicht mehr erforderlich, jedoch konnten Patienten mit Stenose und eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eingeschlossen werden. Ausgeschlossen waren Patienten mit fibromuskulärer Dysplasie, Patienten mit Niereninsuffizienz nicht-vaskulärer Genese oder mit S-Kreatinin > 4 mg/dl, Nierenlängsdurchmesser < 7 cm oder komplexen Läsionen, die nicht mit einem Stent behebbar waren [8].

Auffällig war bei allen drei Studien die sehr lange Rekrutierungszeit von 5–7 Jahren, während nach Murphy et al. im Jahr 2000 in den USA etwa 20000 Interventionen an ARAS durchgeführt wurden [1]. Es mangelte also nicht unbedingt an Patienten mit einer ARAS, sondern daran, dass eher die Intervention durchgeführt wurde, als diese Patienten in Studien einzuschließen.

Betreffend Studienergebnisse sei die wörtliche Zitierung der Conclusiones gestattet: „*Stent placement with medical treatment had no clear effect ...*“ [33], „*we found substantial risks but no evidence of a worthwhile clinical benefit ...*“ [34] und „*renal-artery stenting did not confer a significant benefit ...*“ [8] lauteten die Schlussfolgerungen der drei Publikationen. Folge dieser Studienergebnisse war, dass etwa in Großbritannien nach Angaben des Health and Social Care Information Centre die Anzahl der Revaskularisationseingriffe um 50–75 % zurückging [35]. Eine Metaanalyse von insgesamt

Tabelle 4: Vergleich medikamentöser Therapie versus Angioplastie und Stentimplantation in drei Studien

Name (Lit.)	STAR [33]	ASTRAL [34]	CORAL [8]
n	140	806	947
Rekrutierungszeit	5 Jahre	7 Jahre	5 Jahre
Primärer Endpunkt	Progression der Niereninsuffizienz	Progression der Niereninsuffizienz	Kardiovaskulär und renal
Alter (a)	67 ± 9	70	69 ± 9
Systol. Blutdruck (mmHg)	163 ± 26	149	150 ± 23
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	46 ± 16	40,3	58,0 ± 23,4
Stenosegrad (% stenotisch)	50–70: 32 % 70–90: 46 % > 90: 22 %	< 50: < 1 % 50–70: 39 % > 70: 60 %	67,3 ± 11,4
Bilaterale Stenose (%)	46	Keine Angabe	22

7 prospektiven randomisierten Studien aus China kommt zum Schluss, dass Patienten mit ARAS und Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz eine medikamentöse Therapie erhalten sollten, jedoch ein Nierenarterien-Stenting nicht überlegt werden soll [36]. Andere Autoren fordern weitere Studien zum Vergleich Dilatation und Stenting versus alleinige medikamentöse Therapie, die insbesondere Hochrisiko-Patienten einschließen [37].

Unbedingte Erwähnung müssen die „Nebenwirkungen“ der interventionellen Therapie finden. Beispielhaft sei dafür die ASTRAL-Studie zitiert [34]: Innerhalb von 24 Stunden traten bei 17 von 403 Patienten 19 schwere unerwünschte Ereignisse auf, darunter reno-renale Embolien bei 5, Nierenarterienperforationen bei 4, Nierenarterienverschlüsse bei 4, Cholesterinembolien teils mit Gangrän und Amputation bei 3 oder Herzinfarkt bei einem Patienten. Im weiteren Verlauf ab Tag 2 bis zu einem Monat wurde 5-mal ein akutes Nierenversagen beobachtet, weiter bei 4 Patienten relevante Leistenhämatome, einmal ein später Nierenarterienverschluss sowie zwei kardiale Todesfälle. Gesamt kam es also zu 8 % schwerwiegenden Komplikationen bei 7 % der Population mit Intervention. Die Zahlen sprechen für sich.

■ Wer von einer Intervention doch profitieren könnte

Eine ausgezeichnete Übersicht beschreibt das Pickering-Syndrom, den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen FPE und (überwiegend) beidseitiger Nierenarterienstenose [5]. Der Eigenname „Pickering-Syndrom“ geht auf eine Fallserie von Patienten mit ARAS und Anamnese multipler Episoden von FPE durch Thomas G. Pickering und Mitarbeiter zurück [38]. Von 11 ARAS-Patienten erfolgte bei 8 eine Angioplastie und bei 3 eine chirurgische Revision mit Vena saphena. In einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten fiel der mittlere Blutdruck von Ausgangswerten von 204 ± 15/108 ± 9 mmHg um 49 ± 20 mmHg systolisch und 27 ± 9 mmHg diastolisch ab, die Nierenfunktion besserte sich bei 10 Patienten und es gab nur mehr eine Episode von FPE, jedoch in direktem Zusammenhang mit paroxysmalem Vorhofflimmern und einem Non-ST-Elevations-Myokardinfarkt [38].

In einer rezenten großen, prospektiven Single-center-Beobachtungsstudie von Patienten mit RAS wurden 37 (7,8 %) Patienten mit FPE, 116 (24,3 %) mit refraktärer Hypertonie und 46 (9,7 %) Patienten mit sich rasch verschlechternder Nierenfunktion mit jenen 230 (49 %) Patienten verglichen, die ein Niedrigrisiko-Profil ohne eine der genannten Hochrisiko-Präsentationen aufwiesen [39]. Die Beobachtungszeit lag bei 3,8 Jahren, Endpunkte waren Tod, kardiovaskuläres Ereignis und terminale Niereninsuffizienz. Die Entscheidung „medikamentös versus interventionell“ oblag den behandelnden Ärzten. Unter medikamentöser Therapie war FPE im Vergleich zu den Niedrigrisiko-Patienten mit erhöhtem Risiko für Tod (hazard ratio [HR]: 2,2; $p < 0,001$) und kardiovaskuläre Ereignisse (HR: 3,1; $p < 0,001$) assoziiert. Eine erfolgreiche perkutane transluminale Angioplastie mit (bare-metal) Stent-Platzierung ging bei Patienten mit FPE mit einer Risiko-Verringerung für Tod (HR: 0,4; $p < 0,01$) einher [39]. Sich rasch verschlechternde Nierenfunktion oder refraktäre Hypertonie ergaben im Vergleich medikamentöse Therapie zu Revaskularisierung keine signifikanten Unterschiede in den Endpunkten. Auch wenn diese Serie eine Beobachtungsstudie und nicht-randomisiert ist, so kristallisiert sich zumindest die Gruppe von Patienten mit FPE heraus, die von einer Intervention profitieren, was auch in der Erstbeschreibung von Pickering der Fall war [38].

Diskussion

Seit der Beschreibung eines Zusammenhangs zwischen Gefäßeinengung von Nierenarterien und konsekutivem Anstieg des Blutdruckes durch Harry Goldblatt 1934 an Hunden [40] hat es Jahrzehnte gedauert, bis zuerst chirurgisch und später mit Entwicklung der interventionellen Radiologie/Angiologie/Kardiologie auch Stenosen an Nierenarterien therapeutisch interveniert wurden. Ziel der Behandlung ist es, den Blutdruck zu kontrollieren, Volumenverschiebungen mit FPE zu reduzieren und eine allfällig bestehende Niereninsuffizienz zu stabilisieren oder zu verbessern [41]. Nach positiven Einzelberichten stieg die Zahl der Interventionen relativ rasant an [1, 2]. Vergleichsweise spät wurden kontrollierte Studien wie STAR [33], ASTRAL [34] und CORAL [8] publiziert, deren Ergebnisse ernüchternd waren. Eine optimale medikamentöse Therapie bestehend aus Angiotensinrezeptorblocker ± Hydrochlorothiazid, einem Kalziumantagonisten, einem hochpotenten Statin, Acetylsalicylsäure und einer Beratung hinsichtlich Beenden des Rauchens sowie definierten Zielwerten hinsichtlich Blutdruck und Lipiden war einer Intervention ebenbürtig [8].

Woran es möglicherweise lag, wird bereits bei Betrachtung der Selektion der Studienteilnehmer offensichtlich. Schwerste Fälle wie Patienten mit schwerster oder therapierefraktärer Hypertonie oder solche mit progredienter Niereninsuffizienz wurden nicht inkludiert [41]. Dafür wurden teilweise Patienten mit eigentlich hämodynamisch nicht wirksamen Stenosen von 50–70 % akzeptiert. Teilweise war die Auswahl der antihypertensiven Therapie limitiert oder es gab keine standardisierte Therapie für Hyperlipidämie oder Begleiterkrankungen. Auch bei den Ergebnissen wurden verschiedene Faktoren wie erreichte Blutdruckziele, Nierenfunktion, Volumen-Kontrolle oder auch eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit nicht

oder zu wenig beachtet und es gab einen beträchtlichen Anteil von Patienten, die von der Medikamentengruppe in die Interventionsgruppe wechselten.

Störgrößen, die die Beurteilung limitierten, waren die Bedeutung und Schwere von Begleiterkrankungen wie Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Alter, Zeitpunkt der Diagnosestellung und Intervention, Ausmaß der Nierenbeteiligung (das heißt ein- oder beidseitige ARAS) und Niereninsuffizienz. Die Geschwindigkeit der Entwicklung einer wirksamen Nierenarterienstenose oder der Nierenfunktionseinschränkung ebenso wie die Entwicklung von Blutdruck-Änderungen wurden nicht beachtet. Zuletzt war auch die Behandlungssistenz nicht klar definiert [42].

Es gibt aber nicht nur einzelne Fallberichte mit günstigem Ergebnis nach Intervention wie in einer Übersicht von Raman et al. zusammengefasst [43], sondern auch eine größere Fallserie [39]. Auch wenn es sich dabei um eine nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Beobachtungsstudie handelt, so weist sie bei positiven Ergebnissen markante Unterschiede zu STAR, ASTRAL und CORAL auf. Ritchie und Mitarbeiter arbeiteten heraus, dass Patienten mit Hochrisiko-Konstellationen wie FPE, therapierefraktärer Hypertonie oder sich rasch verschlechternder Nierenfunktion von einer interventionellen Revaskularisierung zumindest hinsichtlich des harten Endpunktes „Tod“ (hazard ratio 0,4) eindeutig profitierten [39].

Auch morphologische Aspekte dürften eine Rolle spielen. Neben der sonographisch feststellbaren Differenz im Nierendurchmesser sind Berechnung des Organvolumens aus CT- oder MR-Untersuchungen von Interesse. Ein geringeres Organvolumen auf der betroffenen Seite im Vergleich zur kontralateralen Niere ist als diagnostisches Zeichen einer RAS charakteristisch [15]. Daneben wird es aber auch als Prognoseparameter hinsichtlich Ansprechen auf Intervention gesehen, wobei hier die Angaben nicht eindeutig sind. So ist bei mäßiger Verkleinerung von einem günstigen Ausgang [16], bei stark verkleinerten Nieren von einem schlechteren Ansprechen [15] auszugehen. Diese unterschiedlichen Befunde erscheinen logisch. Ausgeprägte Schrumpfnieren gehen wahrscheinlich mit ausgeprägten sklerotischen Veränderungen und eher irreversiblen Gewebeschaden einher. Die mäßige Organverkleinerung ist vermutlich Folge des reduzierten Perfusionsdrucks und kann sich mit Revaskularisierung wieder normalisieren oder zumindest verbessern.

Radermacher und Mitarbeiter beschrieben 2001 die Farbdoppler-Sonographie und den damit feststellbaren intrarenalen Widerstandsindex als Marker für das Ansprechen einer Intervention in Bezug auf Verbesserung der Nierenfunktion, des Blutdrucks oder des Nierenüberlebens durch dieselbe [44]. Untersucht wurden 5950 Hypertoniker, von denen schließlich 91 eine beidseitige und 47 Patienten eine einseitige Nierenarterienstenose von mehr als 50 % aufwiesen. Die Sonographie war in 95 % der Fälle in der Lage, die Diagnose richtig zu stellen. Ein Widerstandsindex < 80 fand sich bei 96 Patienten. Eine Intervention führte in dieser Gruppe zu einer Blutdruckverbesserung mit einem positiven prädiktiven Wert von 94 % und einem negativen prädiktiven Wert von 97 % bei den Patienten mit einem Widerstandsindex ≥ 80 [44]. Hinsichtlich

Verbesserung der Nierenfunktion betrug der positiv prädiktive Wert 71–82 % je nach Ausgangswert der Kreatinin-clearance vor Intervention. Im Umkehrschluss ergibt sich, dass ein hoher Widerstandsindex ≥ 80 prognostisch ungünstig hinsichtlich des Erfolgs einer Intervention ist. Eine rezente retrospektive Untersuchung aus Frankreich stützt diese Ergebnisse. Im Kontext von Patienten mit RAS und FPE war ein hoher intrarenaler Widerstandsindex mit Tod jedweder Ursache assoziiert [45]. Eine Studie aus Pisa bestätigte ebenfalls den Wert des Widerstandsindex, hier gemessen in der kontralateralen Niere, als Prädiktor für die Nierenfunktion nach erfolgreicher Revaskularisierung [46]. Einzuwenden ist eventuell eine Untersucherabhängigkeit der Technik und der Zeitaufwand, wobei diese als gering beschrieben sind [44]. Zahlreiche weitere Fallserien bestätigen die Nützlichkeit zur Identifizierung von Patienten, die von einer Revaskularisierung profitieren oder eben nicht profitieren.

Neben klinischen Hochrisiko-Zeichen und morphologischen Aspekten der RAS sind pathohistologische und experimentell-funktionelle Befunde ausgesprochen spannend, weil sich davon möglicherweise zukünftige neue Therapieansätze ergeben. Offensichtlich führt die RAS über eine Nieren-Ischämie zu einer Rarefizierung der Gefäße, einem mikrovaskulären Remodelling, wie Experimente an Schweinen zeigen [22]. Verabreicht man autologe endotheliale Progenitor-Zellen, so ist die Gefäßrarefizierung großteils reversibel. Diese Zellen und/oder von ihnen ausgeschickte Botenstoffe verringern sichtlich das Remodelling. Aus derselben Arbeitsgruppe wurden solche Ergebnisse auch mit der Verabreichung von aus Fettgewebe gewonnenen, mesenchymalen Stammzellen eindrucksvoll bestätigt [47]. Die alleinige Beseitigung der ARAS durch Angioplastie erbrachte keine sichtbare Verbesserung, beim Remodelling dürften zahlreiche pro-inflammatorische Zytokine von Bedeutung sein. Die Verabreichung der Zellen wirkt der Inflammation entgegen.

Dieselbe Arbeitsgruppe konnte auch zeigen, dass die kardioresnale Achse günstig beeinflusst wird, zumal sich die durch Hypertonie verursachte Linksherzhypertrophie sowohl durch die Gabe endothelialer Vorläuferzellen wie mesenchymaler Stammzellen großteils zurückbildete [48]. Dabei spielt anscheinend die Verminderung der Ausschüttung von MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) aus der durch Stenose hypoxischen Niere eine wesentliche Rolle. Auch zahlreiche andere Zytokine wurden untersucht und dürften Bedeutung haben [23–25].

■ Conclusio

In der Klinik bleibt die Frage offen, welche Patienten mit Hypertonie und/oder Niereninsuffizienz unbedingt einer Dia-

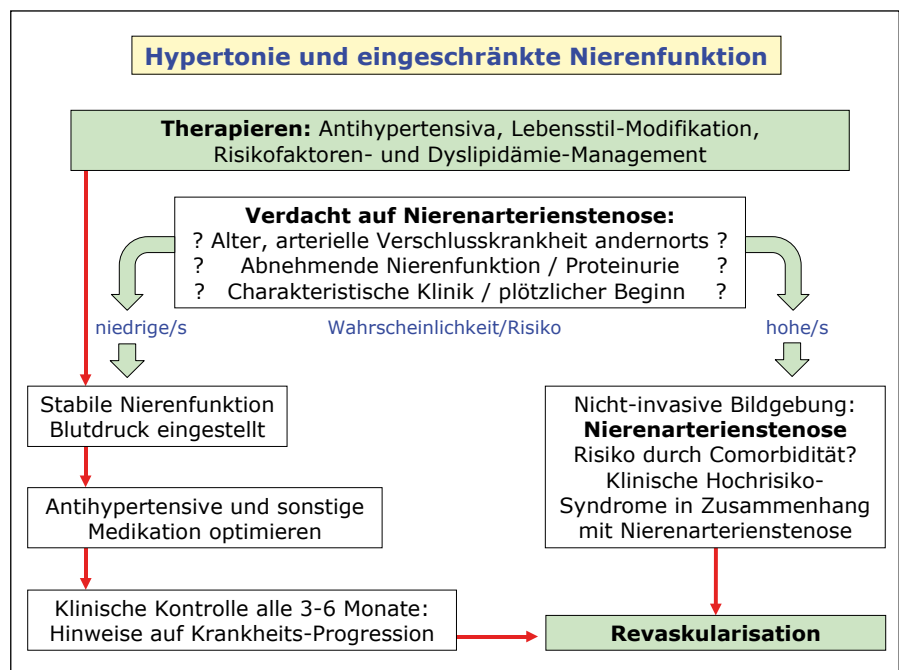


Abbildung 4: Management bei renovaskulärer Hypertonie bzw. ischämischer Nierenerkrankung: Eine mögliche Vorgangsweise zeigt das Flussdiagramm: Für eine interventionelle Vorgangsweise sprechen Hochrisiko-Syndrome wie blitzartig auftretendes Lungenödem, sich verschlechternde Nierenfunktion (im Zusammenhang mit RAAS-Blockern, fortgeschrittener Niereninsuffizienz), beidseitige hämodynamisch wirksame Nierenarterienstenose, Einnierigkeit mit Nierenarterienstenose oder unkontrollierte Hypertonie. Dem sind die Risiken, die vor allem durch Begleiterkrankungen definiert sind, gegenüberzustellen. Modifiziert nach [7].

gnostik hinsichtlich Nierenarterienstenose und renovaskulärer Hypertension zu unterziehen sind und welche konsekutiv von einer Revaskularisierung – interventionell oder chirurgisch-operativ – profitieren. Eigentlich ist zu fordern, dass eine Revaskularisation optimalerweise nur im Rahmen prospektiver Studien erfolgen soll oder dass derartige Patienten zumindest in Registern dokumentiert werden und im Langzeitverlauf nachzubeobachtet sind.

Eine mögliche Vorgangsweise für den klinischen Alltag zeigt Abbildung 4 auf [7]. Zentral ist, dass bis zur Klärung der Datenlage und wegen der nicht unbeträchtlichen Risiken einer Intervention nur Patienten mit klinischen Hochrisiko-Syndromen wie FPE, sich rasch verschlechternde Nierenfunktion (unter RAAS-Blockade, bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz), beidseitige hämodynamisch wirksame RAS, Einnierigkeit mit RAS oder unkontrollierte Hypertonie nach optimierter medikamentöser Therapie einer Intervention unterzogen werden. In derartigen Situationen ist zumindest durch Beobachtungsstudien ein möglicher Benefit dokumentiert [37, 38]. Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie zeigt Faktoren auf, die das Risiko eines Eingriffs besonders hoch werden lassen, wo man sich eine Intervention sehr gut überlegen soll [49]. Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt (odds ratio 2,6) oder einer linksventrikulären Auswurfraction ≤ 35 % (odds ratio 4,1) wiesen das höchste Risiko für Tod in den nachfolgenden 5 Jahren auf [49]. Daher ist vor jeglicher Intervention zuvor die medikamentöse Therapie unbedingt zu optimieren und auszuschöpfen.

■ Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Danksagung

FCP ist Professor Stephen C. Textor von der Mayo Clinic, Rochester, USA für die Unterstützung und Beistellung von Literatur und Abbildungen zu großem Dank verpflichtet.

Literatur:

- Murphy TP, Soares G, Kim M. Increase in utilization of percutaneous renal artery interventions by medicare beneficiaries, 1996–2000. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 561–8.
- Textor SC. Atherosclerotic renal artery stenosis: Over-treated but under-rated? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 656–9.
- Global health risks. WHO Health statistics and informatics department. Key figures and graphs. Accessible via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/, last accessed December 21, 2016.
- Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 309–16.
- Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 2231–7.
- Ghaffari S, Sohrabi B, Siahdasht RB, Pourafkari L. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Hypertens Res* 2009; 32: 1009–14.
- Herrmann SMS, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after cardiovascular outcomes in renal atherosclerotic lesions (CORAL). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 366–75.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, et al, for the CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.
- Liang S, Le W, Liang D, Chen H, Xu F, Chen H, Liu Z, Zeng C. Clinico-pathologic characteristics and outcomes of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrology* 2016; 17: 42.
- Sanidas EA, Seferou M, Papadopoulos DP, Makris A, et al. Renal fibromuscular dysplasia: A not so common entity of secondary hypertension. *J Clin Hypertens* 2016; 18: 240–6.
- Saw J, Bezerra H, Gornik HL, Machan L, Mancini GB. Angiographic and intracoronary manifestations of coronary fibromuscular dysplasia. *Circulation* 2016; 133: 1548–59.
- Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 705–11.
- Textor SC, Mailloux LU. Clinical manifestations and diagnosis of chronic kidney disease resulting from atherosclerotic renal artery stenosis. *UpToDate* 2016; Literature review current through Nov 2016, last updated Mar 14, 2016. Last accessed Dec 21, 2016.
- Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993; 118: 712–9.
- Bommart S, Cliche A, Therasse E, Giroux MF, Vidal V, Oliva VL, Soulez G. Renal artery revascularization: Predictive value of kidney length and volume weighted by resistive index. *Am J Radiol* 2010; 194: 1365–72.
- Modrall JG, Rosero EB, Leonard D, Timaran CH, et al. Clinical and kidney morphologic predictors of outcome for renal artery stenting: Data to inform patient selection. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1282–90.
- Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112: 1362–74.
- Kennedy DJ, Colyer WR, Brewster PS, Ankenbrandt M. Renal insufficiency as a predictor of adverse events and mortality after renal artery stent placement. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 926–35.
- Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, et al. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 2010; 55: 961–6.
- Gloviczki ML, Glockner JF, Crane J, McKusick MA, et al. Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging identifies cortical hypoxia in severe renovascular disease. *Hypertension* 2011; 58: 1066–72.
- Textor SC, Lerman LO. Paradigm shifts in atherosclerotic renovascular disease: Where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2074–80.
- Chade AR, Zhu X, Lavi R, Krier JD, et al. Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental renovascular disease. *Circulation* 2009; 119: 547–57.
- Wang W, Saad A, Herrmann SM, Massat AE, et al. Changes in inflammatory biomarkers after renal revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1437–43.
- Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 469–79.
- Kashani K, Al-Khafali A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013; 17: R25.
- Postma CT, Joosten FB, Rosenbusch G, Thien T. Magnetic resonance angiography has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1997; 10: 957–63.
- Olbricht CJ, Galanski M, Chavan A, Prokop M. Spiral CT angiography – can we forget about arteriography to diagnose renal artery stenosis? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1227–31.
- Halpern EJ, Deane CR, Needleman L, Merton DA, East SA. Normal renal artery spectral Doppler waveform: a closer look. *Radiology* 1995; 196: 667–73.
- Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, et al. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 798–811.
- Mann SJ, Pickering TG. Detection of renal artery stenosis: State of the art: 1992. *Ann Int Med* 1992; 117: 845–53.

- Pederson EB. Angiotensin-converting enzyme inhibitor renography: pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects in renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 482–92.
- Taylor AT, Blaufox MD, Dubovsky EV, Fine EJ, et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for diagnosis of renovascular hypertension. Version 3.0, approved June 20, 2003. *Soc Nucl Med Procedure Guideline Manual*, Aug 2003: 97–104.
- Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 840–8.
- ASTRAL Investigators. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1953–62.
- Vassallo D, Kalra PA. Progress in the treatment of atherosclerotic renovascular disease: the conceptual journey and the unanswered questions. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1595–605.
- Zhu Y, Ren J, Ma X, Chen M, et al. Percutaneous revascularization for atherosclerotic renal artery stenosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 1457–67.
- Daloul R, Morrison AR. Approach to atherosclerotic renovascular disease: 2016. *Clin Kidney J* 2016; 9: 713–21.
- Pickering TG, Herman L, Devereux RB, Sotelo JE, et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: Treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet* 1988; 2: 551–2.
- Ritchie J, Green D, Chrysoschou C, Chalmers N, Foley RN, Kalra PA. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: Prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 186–97.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summer-ville WW. Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Experimental Med* 1934; 59: 347–79.
- Mousa AY, AbuRahma AF, Bazzay J, Broce M, Bates M. Update on intervention versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 2015; 61: 1613–23.
- Textor SC, McKusick MM, Misra S, Glockner J. Timing and selection for renal revascularization in an era of negative trials: What to do? *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 220–8.
- Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis. An updated systematic review. *Ann Intern Med* 2016; 165: 635–49.
- Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410–7.
- Delsart P, Meurice J, Midulla M, Bauters C, Haulon S, Mounier-Vehier C. Prognostic significance of the renal resistive index after renal artery revascularization in the context of flash pulmonary edema. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 801–5.
- Bruno RM, Daghighi E, Versari D, Sgro M, et al. Predictive role of renal resistive index for clinical outcome after revascularization in hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis: a monocentric observational study. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12: 9.
- Eirin A, Zhu XY, Krier JD, Tang H, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve revascularization outcomes to restore renal function in swine atherosclerotic renal artery stenosis. *Stem Cells* 2012; 30: 1030–41.
- Eirin A, Zhu XY, Ebrahimi B, Krier JD. Intra-renal delivery of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells attenuates hypertensive cardiomyopathy in experimental renovascular hypertension. *Cell Transplant* 2015; 24: 2041–53.
- Meredith D, Bazemore TC, Shah A, Dilley J, Stouffer GA. Identification of factors associated with improved survival after renal artery stenting. *Am J Cardiol* 2016; Nov 16 (epub ahead of print); doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.054

Univ.-Doz. Dr. Friedrich C. Prischl

Geboren und aufgewachsen in Wels, Studium der Medizin an der (damals) Medizinischen Fakultät der Universität Wien (heute Medizinische Universität Wien). Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin 1983–1989 an der I. Medizinischen Klinik (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Erwin Deutsch). Ausbildung im Zusatzfach Nephrologie 1989–1991 an der III. Internen Abteilung bei Prim. Dr. Reinhard Kramar, Klinikum Wels-Grieskirchen. Seit 1989 bis laufend Stellvertreter des Abteilungsleiters, aktuell an der IV. Internen Abteilung im Klinikum Wels-Grieskirchen. 1998 Habilitation für Innere Medizin an der Medizinischen Universität Wien bei Univ.-Prof. Dr. Dr. Walter Hörl.

Gesamt 55 Original-Publikationen als Erst- und Koautor in peer-reviewed-Journalen (PubMed), mehr als 60 Artikel in nationalen und internationalen medizinischen Periodika sowie 5 Buchbeiträge. Organisator zahlreicher Fortbildungsveranstaltungen, darunter des biannualen Nephrologischen Seminars in Wels seit 1996. Mitglied mehrerer nationaler wie internationaler Fachgesellschaften. Akademische Lehrtätigkeit für die Medizinische Universität Wien und die Medizinische Fakultät der Johannes Kepler Universität Linz.



Was gibt es Neues zum Thema Ziel-Blutdruck? Die SPRINT-ABPM-Studie

J. Slany, R. Zweiker, T. Weber

Der Artikel wurde vom Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie als Ergänzung der Hypertonie-Richtlinien angenommen.

Kurzfassung: Die Debatte über Blutdruckzielwerte ist relevant und wird daher seit Jahrzehnten auf Basis der immer wieder neu dazukommenden Evidenz geführt. Rezent hat die SPRINT-Studie zu vielen Diskussionen geführt. Ihre Ergebnisse müssen aber im Lichte der verwendeten Blutdruckmessmethode („unattended automated office blood pressure measurement“, UAOPBM) interpretiert werden. Diese ist zwar besser standardisiert als die klassische Arztmessung, ergibt aber unter anderem durch das Fehlen des „White-Coat“-Effekts deutlich niedrigere Blutdruckwerte als die klassische Arztmessung. In Abwägung der verfügbaren Studien, die verschiedene Blutdruckniveaus verglichen haben, sind folgende systolischen Blutdruckzielwerte zu empfehlen: klassische Office-Messung: deutlich unter 140 mmHg; 24-Stunden-Mittelwert des 24 Stunden-Blutdruckmonitorings: deutlich unter 130 mmHg; Ta-

ges-Mittelwert des 24-Stunden-Blutdruckmonitorings: deutlich unter 135 mmHg; Nacht-Mittelwert des 24-Stunden-Blutdruckmonitorings: unter 120 mmHg; Office-Messung mit UAOPBM: etwa 120 mmHg.

Schlüsselwörter: Blutdruck-Zielwerte, SPRINT Studie

Abstract: News on the topic blood pressure targets – SPRINT ABDM study. Blood pressure targets are relevant and, therefore, have been debated during the last decades on the basis of emerging evidence. Recently, SPRINT has been much discussed. The results of this study, however, have to be viewed in the light of the method how blood pressure was measured in the trial (unattended automated office blood pres-

sure measurement, UAOPBM). Using this method, blood pressures are typically lower than those obtained by classical physician-based office measurement, in part because the white coat effect is avoided. When all available evidence is considered, the following recommendations regarding systolic blood pressure targets can be made: classic physician-based office blood pressure: well below 140 mmHg; mean value of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring: well below 130 mmHg; daytime value of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring: well below 135 mmHg; nighttime value of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring: below 120 mmHg; UAOPBM-based office blood pressure: roughly 120 mmHg. **J Hyperton 2017; 21 (1): 13–8.**

Keywords: Blood pressure targets, SPRINT study

■ Einleitung

Erhöhter Blutdruck ist der stärkste modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktor weltweit [1]. Hypertonie stellt die wichtigste Ursache für vorzeitige Sterblichkeit und für Leben mit Behinderung [2] dar. Für die Diagnose und Therapie sind europäische [3] und österreichische [4] Empfehlungen verfügbar. Eine der wichtigsten Fragen ist diejenige nach den Blutdruckzielwerten unter antihypertensiver Behandlung. In den genannten Guidelines wurde für die meisten Patienten ein Zielwert von < 140/90 mmHg empfohlen, wobei dieser für die Office-Blutdruckmessung gilt.

Dieser Zielwert ist im letzten Jahr durch die SPRINT-Studie in Diskussion geraten, weil in dieser Studie eine stärkere Blutdrucksenkung vorteilhaft war, es konnte sogar die Gesamtsterblichkeit gesenkt werden. Allerdings wurde der Blutdruck in SPRINT mit einer speziellen Messung, der unbeobachteten automatischen Office-Blutdruckmessung („unattended automated office blood pressure measurement“, UAOPBM), ermittelt, die andere (nämlich tiefere) Blutdruckwerte als die übliche Office-Messung ergibt.

Die vorliegende Übersichtsarbeit versucht nun, die bisherige Evidenz aus randomisierten Studien zu mehr oder weniger intensiver Blutdrucksenkung zusammenzutragen und daraus Empfehlungen für die Praxis zu formulieren.

■ Metaanalysen älterer und neuerer Studien

Thomopoulos und Kollegen haben 2014 (vor Veröffentlichung der SPRINT-Studie) eine Serie von Meta-Analysen zur antihypertensiven Therapie publiziert [5]. Unter anderem haben sie die Effekte einer mehr oder weniger starken Blutdrucksenkung untersucht. In insgesamt 14 Studien mit gesamt 42.354 Teilnehmern wurde jeweils eine Randomisierung zu 2 unterschiedlichen Blutdruckzielwerten vorgenommen, wobei insgesamt 896 Schlaganfälle und 842 tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte auftraten. Der systolische Ausgangsblutdruck (Office-Blutdruck) in den Studien lag zwischen 130 und 172 mmHg, in den intensiver behandelten Gruppen wurde ein systolischer Blutdruck von 117 bis 144 mmHg erreicht. Der mittlere Blutdruckunterschied zwischen der intensiver und der nicht intensiver behandelten Gruppe lag bei 8 mmHg. Untersucht wurden unterschiedliche Patientengruppen, nämlich behandelte Hypertoniker [6], ältere Hypertoniker [7], Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie [8], Diabetiker [9–13], Nicht-Diabetiker [14], Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [15–17] und Patienten nach lakunärem Insult [18]. Die Metaanalyse zeigte eine signifikante Senkung der Häufigkeit von Schlaganfall und Herzinfarkt durch die intensivere Blutdrucksenkung.

Dieselben Autoren publizierten 2016 ein Update dieser Analyse [19] unter Einbeziehung von SPRINT [20] und einer weiteren Studie an älteren Hypertonikern [21]. Intensivere Blutdrucksenkung war in dieser Analyse mit einer signifikanten Reduktion von Schlaganfall, Herzinfarkt und kardiovaskulärer Sterblichkeit assoziiert. Interessant sind die Subanalysen: Stratifizierung nach erreichtem systolischem (Office-) Blutdruck in den intensiver behandelten Gruppen (< 150 versus höher; < 140 versus höher; < 130 mmHg versus höher) ergab,

Tabelle 1: Rezente randomisierte Studien zweier Blutdruckzielwerte

	ACCORD-BP	SPRINT	SPS3
Ausgangsblooddruck	139/76	140/78	143/79
1 Jahres-BD I // S	119/64 // 134/70	121/69 // 136/76	127/69 // 138/75
HR prim. Endpunkt	0,88 (p = 0,20)	0,75 (p < 0,001)	0,81 (p = 0,08)
HR MCI	0,87 (p = 0,25)	0,78 (p = 0,19)	0,88 (p = 0,59)
HR Insult	0,59 (p = 0,01)	0,89 (p = 0,5)	0,81 (p = 0,08)
HR intrazerebrale Blutung	–	–	0,37 (p = 0,03)
HR Herzinsuffizienz	–	0,62 (p = 0,002)	–
HR kardiovaskuläre Mortalität	1,06 (p = 0,74)	0,57 (p = 0,005)	0,86 (p = 0,52)
HR Mortalität	1,07 (p = 0,55)	0,73 (p = 0,003)	1,03 (p = 0,82)

HR = hazard ratio; intensive (I) vs Standard (S) Blutdrucksenkung (HR < 1 bedeutet Vorteil für intensive Blutdrucksenkung). Statistisch signifikante Ergebnisse sind **fett** gedruckt.

dass die relative Risikoreduktion in allen 3 Vergleichen gleich groß war, also auch ein erreichter Blutdruck unter 130 mmHg das kardiovaskuläre Risiko noch verringert. Dasselbe gilt, wenn man nicht nur die Studien mit Randomisierung bzgl. Blutdruckziel, sondern alle Antihypertensiva-Studien für die Analyse heranzieht: Der relative Vorteil eines erreichten systolischen Blutdruckziels 140–149 versus > 150, 130–139 versus > 140 und < 130 versus > 130 ist sehr ähnlich. Anders gesagt: Auch in dieser Analyse legt die Senkung des systolischen Office-Blutdrucks unter 130 mmHg noch einen deutlichen Vorteil im Vergleich zu > 130 mmHg nahe.

Da Patienten mit höherem Blutdruck in den Studien aber ein höheres absolutes Risiko aufwiesen, war die absolute Risikoreduktion beim niedrigsten Ausgangs-Blutdruckniveau (130–139 mmHg) am geringsten und die „Number Needed to Treat“ am höchsten (45 Patienten müssen 5 Jahre behandelt werden, um einen Fall von Schlaganfall, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz zu verhindern). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Metaanalyse von 2016 stark durch die Ergebnisse der SPRINT-Studie bestimmt wurde.

■ Die wichtigsten der großen Studien im Einzelnen: ACCORD, SPS3, SPRINT

Meta-Analysen sind zwar relevant und informativ, können große Einzelstudien für die Formulierung von Therapieempfehlungen aber nicht ersetzen. Die relevanten Trials werden in der Folge besprochen. Ihnen ist gemeinsam, dass sie alle von den US-amerikanischen Gesundheitsbehörden NIH bzw. NHLBI geplant und gesponsert wurden, um die Frage nach den Therapiezielen in 3 unterschiedlichen Patientengruppen zu klären, und dass jeweils ein systolisches Blutdruckziel (Office-Blutdruck) von < 140 versus < 120 mmHg (ACCORD, SPRINT) bzw. 130–149 versus < 130 mmHg (SPS3) randomisiert untersucht wurde. Die antihypertensive Therapie erfolgte mit Standard-Medikamenten, der Blutdruck wurde in ACCORD und SPRINT mit automatischer Office-Blutdruckmessung (AOBPM) ermittelt. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In der ACCORD- (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Studie [13] wurden 4733 Diabetiker zu den bei-

den Blutdruckzielen (ACCORD Blood Pressure Trial) randomisiert. Zugleich erfolgte in einem 2 × 2 Design die Randomisierung zu einer intensiveren oder Standard-Diabetes-Behandlung (ACCORD Glycemia Trial). Die Auswertung des Blutdruck-Armes der Studie zeigte eine signifikante Reduktion der Insulte sowie nicht-signifikante Reduktionen des primären kombinierten Endpunktes (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) und der Herzinfarkte unter der intensiveren Blutdrucksenkung. Die Studie wurde wegen verschiedener Aspekte kritisiert: Sie war vermutlich nicht ausreichend groß, um eindeutige Ergebnisse zu erreichen; weiters könnte das komplexe Design

positive Auswirkungen der Blutdrucksenkung verschleiert haben: Eine Nachauswertung, die alle 4 Therapiegruppen (intensive versus Standard-Blutdruck- und Blutzuckerkontrolle) untersuchte [22], zeigte einen Benefit der intensiven Blutdrucksenkung auch beim kombinierten primären Endpunkt. Diese Nachauswertung ist allerdings als hypothesengenerierend, nicht als beweisend einzustufen.

In der SPS3- (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) Studie [18] wurden 3020 Patienten nach einem rezente lakunären Insult eingeschlossen. Die intensivere Blutdrucksenkung führte zu einer nicht-signifikanten (p = 0,08) Reduktion der Gesamtzahl an Schlaganfällen, aber zu einer signifikanten Reduktion an intrazerebralen Blutungen in der intensiver behandelten Gruppe.

In der SPRINT- (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Studie [20] wurden insgesamt 9361 Personen ab dem 50. Lebensjahr randomisiert. Ausgeschlossen waren u.a. Diabetiker, Patienten mit einem früheren Schlaganfall und Patienten mit dokumentierter Orthostasereaktion (systolischer Blutdruck nach einer Minute Stehen < 110 mmHg). Die Basis der Therapieentscheidungen war der als UOABPM gemessene Office-Blutdruck: Der Patient war alleine in einem ruhigen Raum. Nach 5 Minuten ruhigem Sitzen, Rücken angelehnt, ohne zu sprechen, wurde der Blutdruck automatisch mit einem entsprechend programmierten oszillometrischen Oberarm-Messgerät gemessen. Verwendet wurde der Mittelwert aus mindestens 3 Messungen im Abstand von einer Minute. Die Studie 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 Gesamsterblichkeit um 27 %. Die „Number Needed to Treat“ (NNT) zur Verhinderung eines primären Endpunkts betrug 61 und zur Verhinderung eines Todesfalls 90. Mittlerweile wurden die Ergebnisse in der Untergruppe der über 2636 Teilnehmer der SPRINT-Studie, die 75 Jahre und älter waren, publiziert [23]. Die Resultate, d.h. der Vorteil der stärkeren Blutdrucksenkung, sind konsistent mit der Gesamtstudie. Auch eine Einteilung in verschiedene Grade von Fitness bzw. Gebrechlichkeit zeigte

keine signifikanten Unterschiede im Ergebnis der Studie, d.h. stärkere Blutdrucksenkung war immer vorteilhaft.

■ Führt die intensivere Blutdrucksenkung in ACCORD BP, SPRINT und SPS3 zu mehr Nebenwirkungen?

In der SPRINT-Studie war die Gesamtzahl an ernstesten Nebenwirkungen in beiden Gruppen gleich (38,3 % versus 37,1 %, $p = 0,25$). Interessanter ist natürlich die Anzahl an Nebenwirkungen, die man – vermutlich oder sicher – auf die stärkere Blutdrucksenkung zurückführte. Diese lag in allen 3 Studien im niedrig-einstelligen Prozentbereich und war nicht überraschend häufiger bei den Patienten mit dem niedrigeren Zielblutdruck: In SPRINT traten bei 4,7 % der Patienten unter intensiver Therapie ernste Nebenwirkungen auf und bei 2,5 % unter Standardtherapie. In ACCORD-BP lagen diese Raten bei 3,3 % unter intensiver Therapie und bei 1,3 % unter Standardtherapie. In ACCORD-BP traten in der intensiver behandelten Gruppe häufiger Hypotensionen, Bradykardien, Hyper- und Hypokaliämien sowie Erhöhungen des Kreatinins auf, in SPRINT zusätzlich auch Synkopen sowie Hypo- und Hyponatriämien. Sowohl in SPRINT als auch in ACCORD-BP [24] führte die intensivere Blutdrucksenkung zu keiner Häufung von Frakturen bzw. von Stürzen mit Verletzungsfolge. Auch die Lebensqualität, abgefragt mit verschiedenen geeigneten Fragebögen, war in SPRINT in beiden Behandlungsgruppen gleich.

■ Die HOPE-Studie und die HOPE-3-Studie

In diesem Kontext soll auch auf die HOPE-Studien eingegangen werden, obwohl in beiden streng genommen keine randomisierte Untersuchung zweier Blutdruckzielwerte erfolgte. In der ersten HOPE-Studie [25] wurden 9297 Hochrisikopatienten (bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, meistens KHK, oder Diabetes und ein weiterer Risikofaktor) mit 10 mg Ramipril (abends!) oder Placebo behandelt. Der Blutdruck war kein Einschlusskriterium, knapp 50 % der Patienten waren Hypertoniker, der mittlere Blutdruck am Studienbeginn (Office-Blutdruck) betrug 139/79 mmHg. Der Blutdruckunterschied während der Studie betrug nur 3–4 mmHg systolisch (Office-Blutdruck). Dennoch ergab sich ein beeindruckender, statistisch signifikanter Vorteil von Ramipril (Reduktion des kombinierten Endpunktes um 22 %, Reduktion der Herzinfarktrate um 20 %, Reduktion der Schlaganfälle um 32 %, Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 26 % und der Gesamtsterblichkeit um 16 %). In einer kleinen Substudie [26] wurde auch ambulant 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABDM) durchgeführt. Dabei wurde der 24-Stunden-Blutdruck durch Ramipril nach einem Jahr, bedingt durch eine starke Nachtabsenkung, um 12 mmHg, durch Placebo um 2 mmHg gesenkt. Dieser erhebliche Unterschied dürfte den großen Vorteil von Ramipril in der Hauptstudie erklären.

In der HOPE-3-Studie [27] wurden 12.705 Teilnehmer mit intermediärem kardiovaskulären Risiko (ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung) in einem 2 × 2 Design mit Candesartan 16 mg plus Hydrochlorothiazid 12,5 mg versus Placebo und mit einem Statin versus Placebo behandelt. Der Blutdruck war kein Einschlusskriterium, es war auch kein Blutdruckziel definiert.

Der Blutdruck wurde nach > 5 Minuten ruhigen Sitzens mit einem automatisch messenden oszillometrischen Gerät in der Ambulanz / Ordination zweifach bestimmt (Office-Blutdruck) und betrug initial 138/82 mmHg. Während der Studie nahm der Office-Blutdruck in der aktiv behandelten Gruppe um 10/6 mmHg ab und in der Placebogruppe um 4/3 mmHg. Die aktive Behandlung reduzierte nach einem medianen Follow-up von 5,6 Jahren die Inzidenz des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (-7 %), der Schlaganfälle (-20 %) und der Herzinfarkte (-16 %) nur gering und statistisch nicht-signifikant.

In einer hypothesengenerierenden Subgruppenanalyse war die aktive Behandlung nur bei einem systolischen Ausgangsblutdruck (Office-Blutdruck) von > 143 mmHg vorteilhaft.

Insgesamt sind die Ergebnisse der HOPE-Studien schwer für den hypertensiologischen Alltag umsetzbar, da weder eine bestimmte Blutdruckhöhe ein Einschlusskriterium war, noch ein Ziel-Blutdruck randomisiert untersucht wurde. Man hat untersucht, ob bei bestimmten Patientengruppen Antihypertensiva verordnet werden sollen, ohne den Blutdruck zu beachten (lediglich unkontrollierte Hypertonie und symptomatische Hypotension waren Kontraindikationen). Diese Fragestellung hängt mit dem Polypill-Konzept zusammen („Aspirin und Statin und ACE-Hemmer für alle“), ist sicherlich interessant, aber für die vorliegende Diskussion nur am Rande bedeutsam.

■ Die SPRINT-Diskussion

Die SPRINT-Studie löste weltweit teils emotionale Diskussionen um die Blutdruckzielwerte aus. Während die einen Experten eine rasche Änderung der bestehenden Guidelines (die bekanntlich einen systolischen Blutdruckzielwert < 140 mmHg bei der Office-Messung empfehlen) forderten, plädierten andere Experten für eine Beibehaltung derselben – dies aufgrund der in der Studie verwendeten besonderen, bisher in randomisierten Studien nicht üblichen Art der Blutdruckmessung (UAOBPM) [28]. Solche Messungen sind in Kanada weit verbreitet [29].

Ihr Vorteil ist die Vermeidung von Weißkittelreaktionen [30], weiters versucht man eine bessere Standardisierung der Office-Blutdruckmessung zu erzielen. Wie vielfach gezeigt, werden mit der UAOPBM deutlich niedrigere Werte gemessen als mit den bisher in Studien und Arztpraxen üblichen konventionellen Messungen [30, 31]. Sie entsprechen etwa denen der Selbstmessung zu Hause bzw. den Tageswerten im ABDM. Damit ergab sich die Hypothese, die weniger intensiv behandelte Vergleichsgruppe könnte ungenügend kontrolliert gewesen sein, mit systolischen Blutdruckwerten im hypertensiven Bereich [31].

Man hat daher versucht, die in SPRINT mit UAOPBM gemessenen Blutdruckwerte zu den Routine-Blutdruckmesswerten oder zumindest zu den Blutdruckwerten früherer Studien in Beziehung zu setzen. In einer Studie war der systolische Arzt-Blutdruck um 15 mmHg höher als der systolische Wert beim UAOPBM [32]. In einer viel größeren Studie [33] (über 2000 Patienten) betrug der mittlere Unterschied 6 mmHg, wobei die konventionelle Office-Messung durch Krankenschwestern durchgeführt wurde. In dieser Studie entsprach einem Office-Blutdruck von 140/90 mmHg ein UAOPBM-Blutdruck von 131/85 mmHg. Die 136 mmHg systolisch in der Standard-

Tabelle 2: Die Blutdruckwerte in SPRINT und die entsprechenden Empfehlungen der ÖGH von 2013

	SPRINT Intensive BD-Senkung	ÖGH 2013 Empfehlung	SPRINT Standard-Blutdrucksenkung
Office Blutdruck konventionell	??	< 140/90 mmHg	??
Office Blutdruck initial (UAOBPM)	136/76 mmHg	–	138/76 mmHg
Office Blutdruck @ 27 Monaten (UAOBPM)	120/66 mmHg	< 131/85 mmHg ?*	135/74 mmHg
ABDM 24h @ 27 Monaten	123/69 mmHg	< 130/80 mmHg	134/74 mmHg
ABDM Tag @ 27 Monaten	127/72 mmHg	< 135/85 mmHg	139/79 mmHg
ABDM Nacht @ 27 Monaten	116/63 mmHg	< 120/70 mmHg	126/68 mmHg

* würde nach der Studie von Wohlfahrt [33] 140/90 mmHg Office-Blutdruck entsprechen

Gruppe von SPRINT wären somit hypertensiv gewesen, doch sind Vergleiche zwischen verschiedenen Studien generell problematisch. Die 121 mmHg systolisch in der intensiv behandelten Gruppe könnten, da die Unterschiede zwischen beiden Messverfahren bei sehr niedrigen Blutdruckwerten sehr gering sind, ähnlich tiefen Office-Blutdruckwerten entsprechen. Da in SPRINT keine Standard-Office-Blutdruckmessung durchgeführt wurde (um deren Schwächen wie „White-coat“-Phänomen zu vermeiden), kann man letztlich hier nur spekulieren. Umso mehr Erwartungen auf Klärung wurden in die Substudie von SPRINT gesetzt, in der ABDM durchgeführt wurde [34].

Bei all den Diskussionen sollte aber auch nicht vergessen, dass die Art der Blutdruckmessung in den großen randomisierten Studien meist von der Blutdruckmessung in der täglichen Routine abweicht und somit die Werte nur bedingt vergleichbar sind [29]. Die systolischen Werte der Routine-Messung durch Ärzte sind im Durchschnitt um zumindest 10 mmHg systolisch höher als bei der Blutdruckmessung in Studien [30], die ja häufig nicht von Ärzten durchgeführt wird.

■ Die ABDM-Substudie von SPRINT

Bei 897 Studienteilnehmern wurde im Rahmen der 27-Monats-Visite ein ABDM durchgeführt [34]. Die Teilnehmer der ABDM-Substudie waren repräsentativ für die Gesamtstudie. Wichtig erscheint der Hinweis, dass sich die Office-Blutdruckwerte nach einem Jahr kaum mehr änderten, die 27 Monatswerte der ABDM-Subgruppe können für die gesamte Studiendauer als repräsentativ gelten. Erwartungsgemäß lagen die Blutdruckwerte im ABDM in der intensiv behandelten Gruppe niedriger als in der Standardgruppe, die Office-Blutdruckwerte entsprachen genau denen der Gesamtstudie (Tabelle 2).

Wiederum zeigte sich, dass die ABDM-Blutdruckwerte in der intensiv behandelten Gruppe deutlich unter den derzeitigen Grenzwerten, die von den Guidelines [3, 4] empfohlen werden, lagen (beim ABDM-Tagesdurchschnitt um 8 mmHg, beim ABDM 24-Stundendurchschnitt um 7 mmHg). Die Blutdruckwerte in der Standard-Gruppe lagen demgegenüber im hypertensiven Bereich (beim ABDM-Tagesdurchschnitt und beim ABDM-24-Stundendurchschnitt um 4 mmHg). Die ABDM-Grenzwerte in den Guidelines sind selbstverständlich nicht in Stein gemeißelt, zumal größere prospektive Behandlungsstudien fehlen, beruhen jedoch auf zahlreichen übereinstimmenden Populationsstudien. Sie werden von einer multizentrischen Langzeitstudie unterstützt, die anhand der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität konventionell

gemessene Office-Blutdruckwerte und mittels ABDM ermittelte Blutdruckwerte vergleicht [35]. Die einem Ereignisrisiko von konventionell gemessenen 140 mmHg systolisch (Office-Messung) entsprechenden ABDM-Werte betrugen 131,0; 138,2 bzw. 119,5 mmHg. Daraus hat man abgeleitet, dass ein systolischer ABDM-24-Stundenwert von 130 oder Tageswert von 135 mmHg einem konventionell gemessenen systolischen Officeblutdruck von 140 mmHg entspricht.

Ist der Office-Blutdruck immer höher als der Tagesmittelwert des ABDM?

Anfänglich für Verwunderung sorgte die Tatsache, dass in der SPRINT-Studie die systolischen Werte des UAOBPM in der intensiv behandelten Gruppe um 7 mmHg niedriger und in der Standard-Gruppe um 4 mmHg niedriger waren als die Tages-Mittelwerte des ABDM. Vermutlich aufgrund der Tatsache, dass die Schwellenwerte zur Diagnose einer Hypertonie in den Guidelines [3, 4] – wie oben ausgeführt – in der Office-Messung (140/90 mmHg) höher als im ABDM liegen (Tages-Durchschnitt 135/85 mmHg, s.o.), ist die weit verbreitete Annahme entstanden, dass ABDM-Werte typischerweise niedriger als Office-Werte sind [36]. Allerdings wissen wir schon vom Phänomen der „maskierten Hypertonie“ (Office-Blutdruck normal, Out-of-office-Blutdruck erhöht), dass dies nicht immer der Fall ist [37]. In einer rezenten Studie [38] war bei jüngeren und schlanken Menschen der Office-Blutdruck um 7 mmHg niedriger als der Tagesdurchschnitt des ABDM (genau wie in SPRINT). Dasselbe Phänomen konnte bereits in einer Analyse des internationalen ABDM-Registers IDACO gezeigt werden [39], wobei hier die Altersabhängigkeit betont wurde: Bis zum 60. Lebensjahr war der Office-Blutdruck niedriger, in höherem Alter der Tagesdurchschnitt des ABDM. Letztlich ist dies ist nicht ganz überraschend. Besonders jüngere Patienten sind tagsüber viel aktiver (höhere Werte beim ABDM) als bei längerem Sitzen in der Ambulanz / Ordination. Die Abbildung 1 zeigt den Zusammenhang zwischen Office-Blutdruck und Tagesdurchschnitt des ABDM in zahlreichen Studien, die zuletzt in einem Diskussionsartikel zu SPRINT aufgeführt wurden [40].

Man kann leicht erkennen, dass bei niedrigen Blutdruckwerten systolisch der Office-Blutdruck häufig niedriger als der Tagesdurchschnitt des ABDM ist. Das Phänomen ist also keineswegs auf die SPRINT-Studie beschränkt. Vermutlich wäre der niedrige Blutdruck (systolisch 120 mmHg) in der intensiv behandelten Gruppe in SPRINT auch bei konventioneller Office-Messung ähnlich niedrig gewesen. Da diese aber nicht durchgeführt wurde, bleibt das Spekulation.

■ Was folgt aus diesen Überlegungen?

1. Die vorliegende Datenlage inklusive der SPRINT-Studie hat eindeutig die Vorteile einer intensiveren Blutdruckbehandlung gezeigt.

2. Der Blutdruck in der intensiv behandelten Gruppe von SPRINT lag im ABDM deutlich unter den derzeit empfohlenen Grenzwerten.

3. Der Blutdruck in der konventionell behandelten Gruppe von SPRINT lag im ABDM über den derzeit empfohlenen Grenzwerten, somit im hypertensiven Bereich.

4. Wie in der konventionell behandelten Gruppe von SPRINT gezeigt, ist ein auch nur geringes Überschreiten (z. B. 4 mmHg beim Tagesdurchschnitt) der gültigen Zielwert-Empfehlungen des ABDM mit einem deutlich höheren kardiovaskulären Risiko verbunden und soll daher unbedingt vermieden werden. Die in SPRINT in der intensiv behandelten Gruppe erreichten ABDM-Werte sollten aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und des klinischen Nutzens beherzt umgesetzt werden. Das bedeutet Senkung der Werte deutlich unter die geltenden Grenzwerte von 130 mmHg über 24 Stunden, unter 135 mmHg tagsüber und unter 120 mmHg in der Schlafphase.

5. Über die konventionellen Office-Blutdruckwerte, die den UAOPM-Werten in SPRINT entsprächen, kann man nur spekulieren. Vermutlich wäre die Standardgruppe im hypertensiven Bereich, d.h. über 140 mmHg systolisch (Standard-Office Blutdruck) gelegen. Die intensiver behandelte Gruppe könnte – auch das ist letztlich spekulativ – bei 120–130 mmHg (klassische Office-Messung) gelegen sein. Eine gut fundierte Empfehlung für die Zielwerte der klassischen Office-Blutdruckmessung kann man aus der SPRINT-Studie nicht ableiten. Zusammen mit der eingangs beschriebenen Meta-Analyse, mit der ein systolischer Zielwert von etwa 130 mmHg gut argumentierbar ist, könnte man bei der derzeitigen Empfehlung < 140 mmHg bleiben, wenn man „deutlich“ hinzufügt.

6. Besser als zu spekulieren ist es, zu überlegen, die neue Art der Messung („unattended automated office blood pressure measurement“) aufgrund der besseren Standardisierung und auch aufgrund der besseren Praktikabilität als Standard für eine neue Form der Office-Blutdruckmessung zu übernehmen.

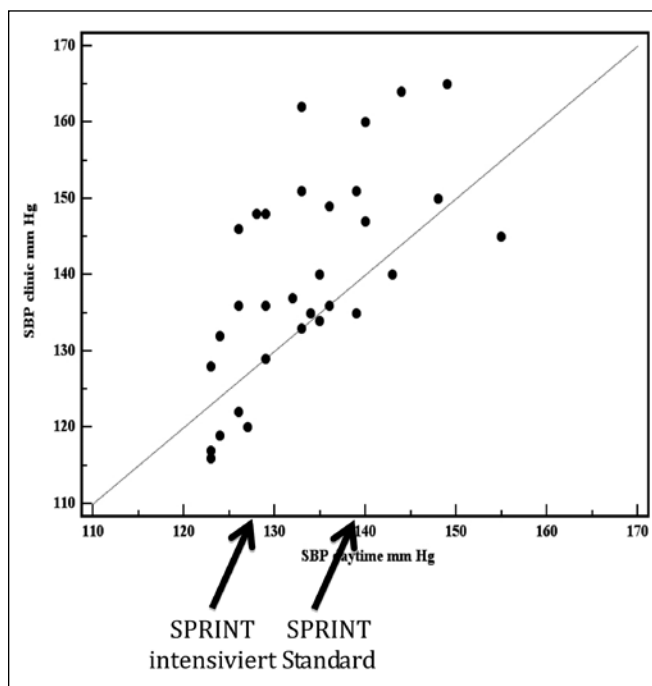


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Office-systolischem Blutdruck und Tages-Durchschnitt des systolischen Blutdrucks im ABDM. Die eingezeichnete Gerade zeigt den Blutdruckunterschied – Punkt oberhalb der Gerade = Office-Blutdruck höher, Punkt unterhalb der Gerade = mittlerer Tages-Blutdruck (ABDM) höher.

men. Mit der Umsetzung dieser Messmethode können neue Zielwerte (121/69 mmHg) zumindest bei den Personen, die SPRINT-Einschlusskriterien aufweisen, definiert werden.

7. SPRINT macht einmal mehr deutlich, wie sehr Ergebnisse von Blutdruckstudien von der Messmethode abhängen. Eine generelle Empfehlung, die UAOPM in die tägliche Praxis einzuführen, erscheint derzeit – noch – verfrüht. Vielmehr möchten wir nachdrücklich auf die in Österreich seit langem propagierten ambulanten Messungen, sei es mittels ABDM oder Selbstmessung, verweisen.

8. Im Hinblick auf die weiterhin suboptimale Blutdrucksituation in Österreich (weniger als die Hälfte der behandelten Hypertoniker erreichen das konventionelle Blutdruckziel $< 140/90$ mmHg) [41] sollten die Ergebnisse von SPRINT ein Ansporn für eine konsequente Blutdruckbehandlung zur Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen sein.

■ Factbox – Blutdruckmessmethoden

1. Office-Blutdruckmessung: konventionelle und bisher übliche Blutdruckmessung in Ruhe beim sitzenden Patienten im Rahmen eines Ordinations- oder Ambulanzkontaktes
2. Automatische Office-Blutdruckmessung (AOBPM): Mehrmalig wiederholte automatische oszillometrische Blutdruckmessung
3. Automatische unbeobachtete Office-Blutdruckmessung (AUOBPM): Mehrmalig wiederholte automatische oszillometrische Blutdruckmessung bei einem alleine, in einem ruhigen Raum sitzenden Patienten nach 5 Minuten ruhigen Sitzens, Rücken angelehnt, ohne zu sprechen. Bilden des Mittelwertes aus mindestens 3 Messungen im Abstand von einer Minute.
4. Ambulantes Blutdruckmonitoring (ABDM): Automatische Oberarmblutdruckmessung über 24 Stunden mittels oszillometrischem Blutdruckautomaten, üblicherweise im Intervall von 15 Minuten tagsüber und 30 Minuten während der Nachtstunden. Gebildet werden 24-Stunden, Tages- und Nachtmittelwerte.
5. Blutdruckselbstmessung: Blutdruckmessung durch den Patienten / die Patientin zuhause im Alltag

Literatur:

- Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016; 388: 2665–712.
- Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet* 2012; 380: 2063–6.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Watschinger B, Auer J, Drexel H, Eber B, et al. Klassifikation, Diagnostik, und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *J Hypertonie* 2013; 17: 99–108.
- Thomopoulos C, Parati G and Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285–95.
- Hansson L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in „well-treated“ hypertensive patients. *Behandla Blodtryck Battre*. *Blood Press* 1994; 3: 248–54.
- Group JS. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115–27.
- Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, et al.; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study G. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196–202.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
- Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N and Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diab Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54–64.
- Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, et al. Effects of amlodipine flosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1042–9.
- Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS 14 randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 1678–89.
- Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
- Verdecchia P, Staessen JA, Angelini F, de Simone G, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525–33.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term followup of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342–51.
- Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, Agodoa LY, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918–29.
- Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939–46.
- Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–15.
- Thomopoulos C, Parati G and Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 613–22.
- Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
- Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 420–7.
- Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diab Care* 2014; 37: 1721–8.
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged 15 >=75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 2673–82.
- Margolis KL, Palermo L, Vittinghoff E, Evans GW, et al. Intensive blood pressure control, falls, and fractures in patients with type 2 diabetes: the ACCORD trial. *J Gen Int Med* 2014; 29: 1599–606.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S and Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001; 38: E28–32.
- Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, et al.; and Investigators H-. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–20.
- Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T and Mancia G. The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment masking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. *Blood Press* 2016; 25: 63–6.
- Myers MG. A short history of automated office blood pressure – 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18: 721–4.
- Myers MG. The great myth of office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2012; 30: 1894–8.
- Slany J. Relevanz von Studien-Blutdruckwerten für die Praxis. *J Hypertonie* 2016; 20: 40–4.
- Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z, Karnosova P, Hronova M and Mayer O, Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* 2016; 25: 228–34.
- Wohlfahrt P, Cifkova R, Movsisyan N, Kunzova S, et al. Threshold for diagnosing hypertension by automated office blood pressure using random sample population data. *J Hypertens* 2016; 34: 2180–6.
- Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, Bello NA, et al. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study. *Hypertension* 2017; 69: 42–50.
- Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes I. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115: 2145–52.
- Williams B. Time to abandon clinic blood pressure for the diagnosis of hypertension? *Circulation* 2016; 134: 1808–11.
- Sheppard JP, Holder R, Nichols L, Bray E, et al. Predicting out-of-office blood pressure level using repeated 16 measurements in the clinic: an observational cohort study. *J Hypertens* 2014; 32: 2171–8; discussion 2178.
- Schwartz JE, Burg MM, Shimbo D, Broderick JE, et al. Clinic blood pressure underestimates ambulatory blood pressure in an untreated employer-based US Population: results from the masked hypertension study. *Circulation* 2016; 134: 1794–807.
- Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, Li Y, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension* 2014; 64: 1073–9.
- Parati G, Ochoa JE, Bilo G and Zanchetti A. SPRINT Blood Pressure: Sprinting Back to Smirk's Basal Blood Pressure? *Hypertension* 2017; 69: 15–9.
- Rohla M, Haberfeld H, Tscharr M, Huber K and Weiss TW. Awareness, treatment, and control of hypertension in Austria: a multicentre cross-sectional study. *J Hypertension* 2016; 34: 1432–40.

Hypertension News-Screen

T. Weber

■ Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review

Chow CK et al. *Lancet* 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)30260-X (published online February 9, 2017)

Summary

Background: Globally, most patients with hypertension are treated with monotherapy, and control rates are poor because monotherapy only reduces blood pressure by around 9/5 mm Hg on average. There is a pressing need for blood pressure-control strategies with improved efficacy and tolerability. We aimed to assess whether ultra-low-dose combination therapy could meet these needs.

Methods: We did a randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover trial of a quadpill – a single capsule containing four blood pressure-lowering drugs each at quarter-dose (irbesartan 37.5 mg, amlodipine 1.25 mg, hydrochlorothiazide 6.25 mg, and atenolol 12.5 mg). Participants with untreated hypertension were enrolled from four centres in the community of western Sydney, NSW, Australia, mainly by general practitioners. Participants were randomly allocated by computer to either the quadpill or matching placebo for 4 weeks; this treatment was followed by a 2-week washout, then the other study treatment was administered for 4 weeks. Study staff and participants were unaware of treatment allocations, and masking was achieved by use of identical opaque capsules. The primary outcome was placebo-corrected 24-h systolic ambulatory blood pressure reduction after 4 weeks and analysis was by intention to treat. We also did a systematic review of trials evaluating the efficacy and safety of quarter-standard-dose blood pressure-lowering therapy against placebo. This trial is registered with the Australian New Zealand Clinical Trials Registry, number ACTRN12614001057673. The trial ended after 1 year and this report presents the final analysis.

Findings: Between November, 2014, and December, 2015, 55 patients were screened for our randomised trial, of whom 21 underwent randomisation. Mean age of participants was 58 years (SD 11) and mean baseline office and 24-h systolic and diastolic blood pressure levels were 154 (14)/90 (11) mmHg and 140 (9)/87 (8) mmHg, respectively. One individual declined participation after randomisation and two patients dropped out for administrative reasons. The placebo-corrected reduction in systolic 24-h blood pressure with the quadpill was 19 mmHg (95% CI 14–23), and office blood pressure was reduced by 22/13 mmHg ($p < 0.0001$). During quadpill treatment, 18 (100%)

of 18 participants achieved office blood pressure less than 140/90 mmHg, compared with six (33%) of 18 during placebo treatment ($p = 0.0013$). There were no serious adverse events and all patients reported that the quadpill was easy to swallow. Our systematic review identified 36 trials ($n = 4721$ participants) of one drug at quarter-dose and six trials ($n = 312$) of two drugs at quarter-dose, against placebo. The pooled placebo-corrected blood pressure-lowering effects were 5/2 mmHg and 7/5 mmHg, respectively (both $p < 0.0001$), and there were no side-effects from either regimen.

Interpretation: The findings of our small trial in the context of previous randomised evidence suggest that the benefits of quarter-dose therapy could be additive across classes and might confer a clinically important reduction in blood pressure. Further examination of the quadpill concept is needed to investigate effectiveness against usual treatment options and longer term tolerability.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser Studie sind höchst bemerkenswert, und zwar aus mehreren Gründen: Erstens ist eine medikamentöse antihypertensive Therapie, die 4 verschiedene sehr niedrig dosierte Substanzklassen kombiniert (jeweils 25 % der Standarddosis), ausgesprochen wirksam. Ausgehend von einem 24-Stunden-Durchschnitt von 138/87 mm Hg (leicht erhöhter Blutdruck) kommt es nach 4 Wochen zu einem placebokontrollierten Absinken des Blutdrucks um 19/14 mm Hg. Da die Blutdrucksenkung immer vom Ausgangsblutdruck abhängt, zeigt die Kombinationstherapie eine starke blutdrucksenkende Wirkung. Zweitens ist die Therapie ausgesprochen nebenwirkungsarm, wohl durch die niedrige Dosierung der Einzelsubstanzen. Drittens wird eine frühere Studie bestätigt [Mahmud & Feely, *Hypertension* 2007; 49: 272]. In dieser war eine Kombination aus 4 antihypertensiven Substanzen (jeweils 25 % der Standarddosis) deutlich wirksamer als die volle Dosis jeder Einzelsubstanz. Viertens wissen wir ja aus den Arbeiten von Wald und Law [Am J Med 2009; 122: 290], dass eine Kombination zweier Antihypertensiva meist eine Verdoppelung der Blutdrucksenkung bewirkt, eine Verdoppelung der Dosis eines Antihypertensivums meist eine um nur 20 % stärkere Blutdrucksenkung. Als Fazit kann man die vorliegende Studie von Chow als weiteres Argument für eine antihypertensive Kombinationstherapie heranziehen.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Thomas Weber

Kardiologische Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen
A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42

E-mail: thomas.weber3@liwest.at

Aktuelles

120 Jahre Blutdruckmessung nach Riva-Rocci

J. Slany

Am 10.12.2016 jährte sich zum 120. Mal die Publikation von **Scipione Riva-Rocci** in der *Gazzetta Medica di Torino* (Abb. 1) über ein neues Blutdruckmesssystem – *un nuovo sfigmomanometro* – einer ebenso simplen wie genialen Erfindung [1]. Riva-Rocci (1863–1937) arbeitete damals an der internen Universitätsklinik in Turin. 1896 und 1897 publizierte er eine Serie von 4 Artikeln auf Italienisch über eine neue Methode der Blutdruckmessung, deren Überlegenheit gegenüber Anaeroidmanometern und Tierversuchen zum Nachweis deren Genauigkeit.



Abbildung 1: Gazzetta Medica di Torino vom 10. Dezember 1896



Abbildung 2: Riva-Rocci und sein neues Blutdruckmesssystem

Ältere Methoden der nichtinvasiven Blutdruckmessung beruhten auf der Kompression der Radialarterie, waren umständlich und ungenau. Riva-Rocci's Innovation bestand in der Kompression der Brachialarterie am Oberarm. Dazu verwendete er einen knapp über 6 cm breiten aufblasbaren Gummischlauch mit straffer Außenhülle und verband ihn mit einem Quecksilbermanometer (Abb. 2). Damit konnte zunächst nur der systolische Druck am Verschwinden des Radialispulses bestimmt werden. Harvey Cushing, der berühmte amerikanische Neurochirurg, lernte anlässlich eines Besuches an der Turiner Klinik die neue Methode kennen, war begeistert und sorgte für eine rasche weltweite Verbreitung.

Riva-Rocci wurde 1900 (bis 1928) Vorstand der Medizinischen Abteilung am städtischen Krankenhaus von Varese. 1929 stellten sich bei ihm erste Symptome einer Enzephalitis lethargica Economo ein, einer damals verbreiteten Erkrankung unbekannter Genese. 1937 starb er im Alter von 74 Jahren. Sieht man die Liste der heute zum Teil kaum mehr bekannten Nobelpreisträger für Medizin von 1901 bis 1937 durch, lag es wohl an dem zur damaligen Zeit geringen Wissen über die Bedeutung der Hypertonie, dass Riva-Rocci leer ausging.

Ein anderer Chirurg, der Russe **Nikolai Sergeevich Korotkoff**, setzte 9 Jahre später einen weiteren Schritt zum Siegeszug der Blutdruckmessung [2]. Er berichtete 1905 bei einem Seminar der kaiserlichen medizinischen Militärakademie in St. Petersburg über seine Entdeckung der Gefäßtöne und -geräusche je nach Kompressionsgrad der Arterien. Publiziert wurden diese und weitere Forschungsergebnisse erst 1910 in seiner Dissertation. Die Idee zu seinen Untersuchungen kam ihm während seiner Zeit als Militärarzt im russisch-japanischen Krieg. Dabei ging es um die Frage der Erhaltung der Extremität nach Ligation der Arterien bei Extremitätenverletzungen. Mit der Auskultation der Korotkoff'schen Gefäßgeräusche waren erstmals sowohl systolische als auch diastolische Drücke einfach zu erfassen.

Riva-Rocci's Erfindung löste eine Flut neuer Techniken aus. 1889 – einige Jahre vor Riva-Rocci – hatte Pierre Potain ein Anaeroidmanometer vorgestellt, das modernen Geräten schon recht ähnlich war. Diese wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts vor allem in Deutschland und Frankreich weiter entwickelt. Aufgrund ihrer einfachen Handhabung wurden Anaeroidmanometer im 20. Jahrhundert die führenden Blutdruckmessgeräte. Maßgebliche Impulse setzte Heinrich von Recklinghausen 1901, 1910 und 1913, der unter anderem auch die Wichtigkeit breiterer Manschetten erkannte. Gegen Ende des Jahrhunderts setzte schließlich eine rasante Entwicklung elektronischer oszillometrisch messender Geräte ein, die eine

weitere Vereinfachung darstellten und ambulatorische Langzeit- und Selbstmessungen ermöglichten.

Es ist das unbestreitbare Verdienst von Riva-Rocci, der Erforschung des Blutdrucks einen entscheidenden Impuls gegeben zu haben, der bis heute ungebrochen anhält. RR als Synonym für Blutdruck sichert Riva-Rocci ein bleibendes Andenken.

Literatur:

1. Naqvi NH, Blafox MD. Blood Pressure Measurement. An Illustrated History. Parthenon Publishing Group Ltd., 1998.
2. Shevchenko YL, Tsitlik JE. 90th Anniversary of the Development by Nikolai S. Korotkoff of the Auscultatory Method of Measuring Blood Pressure. Circulation 1996; 94: 116–8.

Korrespondenzadresse:

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



Blutdruck Ziel

Cenipres®

1 Tablette
24h-Wirkung

green box
lassen Sie

Gebro Pharma

Fachkurzinformation siehe Seite 26

GPB GEN 131204

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

Heuer findet wieder der Fortgeschrittenenkurs für Hypertensiologie statt.
Dieser stellt einen wesentlichen Baustein zum Erwerb des Hochdruckdiploms der ÖGH dar.

Fortgeschrittenenkurs Hypertonie – Hochdruckakademie Teil II

8. und 9. September 2017, Saalfelden

Organisation: Prim. Doz. Dr. R. Wenzl

Terminvorschau

Gemeinsame Jahrestagung der ÖGH und der ÖGN

28. bis 30. September 2017, Villach

Weitere Informationen auf www.hochdruckliga.at



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. Kapselhülle von CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Titandioxid (E171); Gelatine. Schwarze Drucktinte bei CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylenglycol; konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz. Schock (einschließlich kardiogenem Schock). schwere Hypotonie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. **ATC-Code:** C09DB07. CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.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.

2017_04_CandAm_I_JH_01

European Society of Hypertension Scientific Newsletter 2012; 13: 53



Airborne Pollution and Hypertension Luftverschmutzung und Hypertonie

Philippe van de Borne¹, Aurelien Wauters¹, Gianfranco Parati^{2, 3}, Jean-François Argacha¹

¹Department of Cardiology, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium, ²Department of Clinical Medicine and Prevention, University of Milano-Bicocca, and ³Department of Cardiology, S. Luca Hospital, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milan, Italy

■ Einleitung

Luftverschmutzung besteht aus einer allgegenwärtigen, sehr heterogenen Mischung von Schwebstoffen oder Aerosolen („particulate matter“, PM) mit verschiedenen gasförmigen Anteilen und Molekülen gelöst im Wasserdampf [1]. Der gasförmige Anteil der verschmutzten Luft enthält Stickoxid, Schwefeldioxid und Ozon, während die Schwebstoffe aus verschiedenen Elementen wie Stickstoff, Phosphor, verschiedene Metalle, organischem und elementarem Kohlenstoff bestehen. Feine Schwebstoffe ($< 2,5 \mu\text{m}$ im Durchmesser, $\text{PM}_{2,5}$) sind mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität verflochten [1]. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass kurzfristige Anstiege von $\text{PM}_{2,5}$ innerhalb von wenigen Tagen mit zusätzlichen Myokardinfarkten, Verschlechterung von Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Schlaganfällen einher gehen. Verschiedene Mechanismen können diese Beobachtungen erklären:

(1) Ein akutes Ungleichgewicht im autonomen Nervensystem aufgrund der $\text{PM}_{2,5}$ -Akkumulation in der Lunge sowie einer Aktivierung von Nervenenden und Rezeptoren [2]. Die Auswirkung von Luftverschmutzung auf den Blutdruckanstieg könnte tatsächlich von autonomen Faktoren mediert werden. Daten aus Tierversuchen, die durch Inhalation von konzentrierter Aussenluft („concentrated ambient particles“, CAP) und filtrierter Luft („filtered air“, FA) gewonnen wurden, zeigten, dass die akute Exposition zu CAP den arteriellen Blutdruck erhöht, was durch einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand aufgrund einer α -adrenergen sympathischen Aktivierung mediert erscheint [2]. Diese Hypothese wird durch die Erkenntnis unterstützt, dass CAP-abhängige Veränderungen von Pulsdruck, Herzfrequenz und deren Produkt durch den α -Adrenozeptorblocker Prazosin abgemildert werden. Darüber hinaus erhöht die CAP-Exposition signifikant die Barorezeptorreflexsensitivität. Die obigen Erkenntnisse sind konsistent mit der großen Anzahl an toxikologischer und epidemiologischer Literatur, welche auf einen Zusammenhang zwischen einer CAP-Exposition und einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems hinweisen. Eine erhöhte Barorezeptorreflexsensitivität geht mit erhöhten vagalen Reflexen einher [3]. In Tierversuchen mit Messung der Herzfre-

quenzvariabilität zeigte sich, dass eine CAP-Exposition sowohl zu einem erhöhten sympathischen als auch parasympathischen Tonus führte, obwohl die relative parasympathische Erregung dominierte [4]. Daher sind hämodynamische Veränderungen aufgrund von Luftverschmutzung der phasischen oder tonischen Hochregulierung sowohl des sympathischen als auch des parasympathischen Tonus zuordenbar. Diese können sich wiederum ausgleichen, woraus die beobachtete minimale Herzfrequenzveränderung resultieren könnte. Alternativ könnte die beobachtete erhöhte Barorezeptorreflexsensitivität auf die Aktivierung eines Kompensationsmechanismus zur Rückführung des arteriellen Blutdruckes auf Werte vor der Exposition hinweisen. Es sind zweifellos weitere Studien nötig, um die Ursachen der beobachteten Effekte abzuklären und die Quellen oder Komponenten der Außenluft, die für diese Effekte verantwortlich sind, zu bestimmen. Insbesondere ist die Rolle der Beta-Adrenozeptoren und vasoaktiven Komponenten dieser hämodynamischen Reaktionen unklar.

(2) Eine Entzündungsreaktion der Lunge auf die Luftverschmutzung, mit extensiven Auswirkungen außerhalb der Pulmonalgefäße [5]. Eine nachfolgende Zytokinfreisetzung und Aktivierung des Immunsystems resultiert dann in weiterem oxidativem Stress und endothelialer Dysfunktion: Tumor-Nekrose-Faktor, Interleukin-6, Endothelin und aktivierte Leukozyten können ebenso eine systemische Hochregulierung des „Reactive oxygen species“- (ROS-) Signalweges vor allem durch NADPH-Oxidase, induzieren und eNOS-Uncoupling begünstigen. Eine $\text{PM}_{2,5}$ -Exposition reduziert den Tetrahydropterin-Spiegel in verschiedenen Organen, ein Effekt, der Wochen nach der Inhalation anhalten kann [5]. Die erhöhte vaskuläre Reaktivität auf eine Vielzahl vasoaktiver Substanzen deutet darauf hin, dass der vasomotorische Tonus durch Luftverschmutzung in Richtung der Vasokonstriktion tendiert [5]. Die Verschlechterung der endothelabhängigen Vasodilatation ist abhängig von der PM-Exposition, sowohl in Hochrisikopatienten (z. B. mit Diabetes), aber auch in gesunden Erwachsenen [6, 7]. Darüber hinaus resultiert eine Reduzierung der 48-Stunden- $\text{PM}_{2,5}$ -Belastung durch Luftfiltrierung bei älteren Personen zu einer verbesserten mikrovaskulären Funktion [8]. Eine verbesserte Bioverfügbarkeit von NO aufgrund einer reduzierten systemischen Inflammation oder eines geringeren oxidativen Stresses könnte diese Beobachtung erklären. Dies könnte eine Erklärung für den Zusammenhang zwischen PM_{10} -Luftverschmutzungs-Werten und einer erhöhten

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

Amplitude der Reflexwelle sein, die zu signifikanten Veränderungen im zentralen Pulsdruck führt [9].

(3) Die Inhalation von metallischen Komponenten sowie von jenen sehr kleinen Partikeln könnte die vasomotorische Regulation beeinträchtigen, nachdem sie direkt in den Blutkreislauf gelangen. So erhöht Passivrauchen nicht nur die Plasma-Nikotinspiegel und die Wellenreflexion im Vergleich zu tabakfreiem Rauch [10], sondern resultiert auch in höheren Blutdruckwerten bei Kindern rauchender Eltern [11]. In dieser Studie wurde das elterliche Rauchen als unabhängiger Effekt auf den systolischen Blutdruck gefunden, auch nach Korrektur für andere Risikofaktoren wie Body Mass Index, elterliche Hypertonie und Geburtsgewicht. Interessanterweise konnte die quantitative Beziehung für mütterliches Rauchen, nicht aber für väterlichen Zigarettenkonsum nachgewiesen werden. Die lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Mütter vorwiegend daheim rauchen, während Väter eher in der Arbeit rauchen.

■ Blutdruck und Luftverschmutzung

In diesem Newsletter wird untersucht, ob Luftverschmutzung einen akuten Anstieg des Blutdruckes bewirken kann und ob hypertensive Patienten davon betroffen sind bzw. wie sie davor geschützt werden können (Tabelle 1).

Eine Assoziation zwischen den Werten von NO₂, SO₂ und PM₁₀ und dem Aufsuchen von Notfallambulanzen aufgrund von Hypertonie mit dreitägiger Verzögerung konnte in Kanada festgestellt werden [12]. Ebenso konnte eine Assoziation mit sechstägiger Verzögerung zwischen PM₁₀ und PM_{2,5} eruiert werden. Ein ähnlicher Zusammenhang, jedoch für wesentlich höhere PM-Level, konnte in China und Brasilien gezeigt werden [13, 14]. Die wahren Effekte der Luftverschmutzung auf den Blutdruck könnten sogar höher als das 6 % erhöhte Risiko für das Aufsuchen einer Notfallambulanz sein [12], da viele Patienten eine Blutdruckerhöhung gar nicht wahrnehmen. Eine große Studien mit Erwachsenen über 30 Jahre aus dem National Health Interview Survey zeigte eine signifikante Assoziation zwischen selbst berichteter Hypertonie und der geschätzten jährlichen PM_{2,5}-Belastung aus US EPA Monitoring Daten [15]. Eine Zunahme von 10 µg/m³ PM_{2,5} ging mit einer adjustierten Odds-Ratio von 1,05 (CI 1,00–1,10) für das Vorkommen von Hypertonie einher.

Eine höhere linksventrikuläre Masse, gemessen mittels Cardiac-MRT, war mit einem Wohnsitz an einer Hauptstraße assoziiert, wie aus einem Bericht der Multi Ethnic Study of Atherosclerosis [16] ersichtlich. Das Ausmaß der Zunahme war analog einem 5,6 mmHg-Anstieg des systolischen Blutdruckes der Studienteilnehmer. Das weist darauf hin, dass eine verkehrsabhängige Exposition zu einer erhöhten linksventrikulären Masse aufgrund eines chronisch erhöhten systemischen arteriellen Blutdruckes führen könnte. Erhöhte Umgebungs-PM_{2,5}-Werte waren bei kardiologischen Reha-patienten mit systolischen und diastolischen Blutdruck-erhöhungen innerhalb von 3–5 Tagen assoziiert [17]. Studien in Südkorea [18] sowie in 6 US-Städten [19] konnten diese Assoziation ebenfalls beobachten. In der letzteren Studie stieg der bereinigte Blutdruck innerhalb von 1–2 Tagen um 3 mmHg an, diese Assoziation war stärker bei hypertensiven

Tabelle 1: Luftverschmutzung und hypertensive Patienten – Auswirkungen

Ein 6 %iger Anstieg an Spitalseinweisungen aufgrund von Hypertonie innerhalb von 3–6 Tagen
Ein Anstieg um 3,6 mmHg des systolischen Blutdruckes bei unbehandelten Patienten
Der Blutdruckanstieg kann bei behandelten Hypertonikern weniger auffällig ausfallen.
Ein Anstieg von vorzeitiger kardiovaskulärer Mortalität: innerhalb von wenigen Tagen um 1 % pro ansteigender PM _{2,5} -Belastung (10 µg/m ³ über 24 Stunden)

Patienten, bei warmem Wetter und Verkehrsnähe. Eine Studie in Detroit [20] berichtete von einem 3 mmHg-Anstieg des systolischen Blutdruckes pro 10 µg/m³ PM_{2,5}-Erhöhung mit einer Verzögerung von 2 Tagen. Jedoch resultierten ähnliche PM_{2,5}-Anstiege nicht in vergleichbaren Blutdruckeffekten in verschiedenen Bezirken von Detroit, was auf die unterschiedliche Zusammensetzung von PM zurückgeführt wird. Die Zusammensetzung, Konzentration und Partikelgröße ergeben ein spezifisches Toxizitätsprofil, was die jahreszeitlichen Schwankungen des Ausmaßes der Assoziation von PM-Exposition und Blutdruck erklären könnte [18]. Bei warmem Wetter waren die Auswirkungen von PM₁₀ auf den Blutdruckanstieg konsistenter als bei Kälte. Auch waren die Veränderungen des systolischen Blutdruckes bei Patienten mit antihypertensiver Medikation nicht signifikant (+ 0,7 mmHg), verglichen mit unbehandelten Patienten (+ 6 mmHg).

Kontrollierte Tierversuche wurden unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt, verwendeten verschiedene Aufzeichnungssysteme (hauptsächlich Schwanzmanschetten und Radio-Telemetrie) und berichteten wenig überraschend variable Ergebnisse hinsichtlich eines gleichbleibenden Blutdruckes, einer Senkung (wenn sehr große Mengen an PM intra-bronchial oder intravenös platziert wurden) oder einer Erhöhung (detailliertes Review siehe [21]). In kontrollierten Humanstudien an mittelalten bis älteren, gesunden Probanden und Patienten mit koronarer Herzkrankheit blieb der Blutdruck in den meisten Studien gleich bis leicht erhöht [21]. In einer kontrollierten experimentellen Studie an gesunden Menschen, die auf Blutdruckveränderungen abzielte, stieg der diastolische Blutdruck nach PM-Exposition rasch an [22].

In einer großen Metaanalyse schien Luftverschmutzung ein wichtiger Triggerfaktor für Myokardinfarkt zu sein, sogar stärker als klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren [23]. Diese Studie stellte eine Risikoexposition wenige Minuten bis 24 Stunden vor Beginn der Infarktsymptomatik fest. Luftverschmutzung induziert eine geringe Zunahme der individuellen Odds-Ratio für kardiovaskuläre Events, scheint aber einen großen Einfluss auf die Gesamtpopulation auszuüben, mit deutlichen Effekten bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

■ Akute vs. Chronische Effekte von Luftverschmutzung auf Hypertonie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Verschmutzungsspitzenwerte haben akute Wirkungen auf den Blutdruck. So scheint die Luftverschmutzung eher ein Trig-

gerfaktor für kardiovaskuläre Events zu sein und kein eigentlicher Risikofaktor. Ob die chronische Exposition bei Umweltverschmutzung einen anhaltend erhöhten Blutdruck induziert, ist noch nicht eindeutig nachgewiesen; allerdings gibt es immer mehr Hinweise diesbezüglich. Es konnte zum Beispiel beobachtet werden, dass Personen, die an großen Straßen wohnen, eine erhöhte linksventrikuläre Masse aufweisen [16]. In einer Umfrage an mehr als 13.000 Erwachsenen konnte darüber hinaus eine Verbindung von berichteter Hypertonie zu chronischer PM-Exposition gefunden werden [15]. Zu guter Letzt zeigte eine populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie in Deutschland mit 4192 Teilnehmer, deren Baseline-Daten zwischen 2000 und 2003 gesammelt wurden, dass ein interquartiler Anstieg von PM_{2,5} um 2,4 µg/m³ mit einem Anstieg des systolischen Blutdrucks um 1,4 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 0,9 mmHg assoziiert war [24]. Diese Beziehung war unabhängig von der Langzeitexposition von Straßenlärm und vom Einschluss von mehreren potentiellen Störfaktoren. In dieser Studie war die Langzeitexposition zu PM eindeutig assoziiert zum Blutdruckanstieg.

Auch Studien hinsichtlich Telomer-Längen weisen auf irreversible schädliche Wirkung von Luftverschmutzung hin. Telomere sind repetitive Nukleotidsequenzen an den Enden der Chromosomen zum Schutz derselben vor Zersetzung und Erhaltung der strukturellen Chromosomenintegrität [25]. In allen Untersuchungen an replizierenden Körperzellen nahm die Telomerlänge mit dem Alter ab [26–29]. Auffällig kurze Telomere scheinen funktionelle Auswirkungen zu haben, wie zum Beispiel die Induktion der Zellalterung, die durch die Expression spezifischer Ageing-Marker und das Unvermögen zur weiteren Zellteilung charakterisiert ist [26]. Weiters haben Personen mit kürzeren Telomerlängen in zirkulierenden Leukozyten eine verringerte Lebenserwartung [30–32], ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt [33, 34], schwere Herzerkrankung [35], Herzinsuffizienz [36], Hypertonie [37], Schlaganfall [34] sowie Krebs [38]. Die Telomerverkürzung kann durch Inflammation und oxidativen Stress beschleunigt werden [26, 39, 40]. Beim Menschen nimmt die Telomerlänge in Leukozyten-DNA durch Alter [30, 31], Rauchen [41] und oxidativen Stress [41] ab.

Die Telomerlänge bei Verkehrspolizisten, die starker Luftverschmutzung durch Verkehr ausgesetzt waren, war kürzer als jene von Büroarbeitern und invers assoziiert zu dem Level der Benzol- und Toluol-Exposition [42]. Zusätzlich beschleunigt die Exposition zu Verkehrsverschmutzung irreversibel die Telomerverkürzung, vermutlich aufgrund von oxidativem Stress und Inflammation. Die Verkehrspolizisten, die in dieser Studie untersucht wurden, zeigten eine Telomerverkürzung, die äquivalent einer Alterung von 13 Jahren ist. In der „Normative Ageing Study“ wurde von 1999 bis 2006 die Leukozyten-Telomerlänge bei 165 Nichtrauchern gemessen, gleichzeitig wurde Kohlenstoff als Marker für Verkehrsverschmutzung an 82 Plätzen im Studienareal gemessen [43]. Es wurde beobachtet, dass ein interquartiler Anstieg des jährlichen Kohlenstoffums um 0,25 µg/m³ mit einer 7,6 %igen Telomerverkürzung einherging, mit einem stärkeren Effekt bei > 75-jährigen [43].

Eine Umweltpolitik, die die Treibhausgasemission durch eine Beschränkung fossiler Brennstoffe reduziert, könnte zu einer

wesentlich geringeren PM₁₀-Exposition führen – Schätzungen zufolge könnte dies 30.000 frühzeitige Todesfälle pro Jahr bis 2020 verhindern. Jedoch sollten, bevor dieses Ziel erreicht wird, die energieabhängigen CO₂-Emissionen um 15 % unter die 1990er-Levels der entwickelten Länder und um 10 % unter die 2000er-Levels der Entwicklungsländer sinken [44].

■ Zusammenfassung

Es besteht steigende Evidenz, dass Luftverschmutzung den Blutdruck erhöht. Bereits kleine Effekte auf den Blutdruck wandeln sich in messbare Anstiege von kardiovaskulären Ereignissen auf Populationsebene. Rezente Daten legen nahe, dass moderate Anstiege von Stickstoff- und Schwefeloxid ebenso wie von PM die Konsultationen aufgrund von hypertensiven Notfällen erhöhen. Darüber hinaus konnten verzögerte Blutdruckanstiege in verschiedenen Studien beobachtet werden, wobei hypertensive Patienten sich als besonders anfällig erwiesen, trotz Therapie mit Antihypertensiva. Weiters gibt es nun Daten, dass eine besonders intensive Exposition zu Luftverschmutzung mit einer Telomerverkürzung einhergeht – ein Phänomen, das mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen und Krebs assoziiert ist. Eine Politik, die sich für die Verringerung von Treibhausgasen einsetzt, könnte substantielle Verbesserungen der Gesundheit der Bevölkerung bringen.

Literatur:

1. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 2331–78.
2. Bartoli CR, Wellenius GA, Diaz EA et al. Mechanisms of inhaled fine particulate air pollution-induced arterial blood pressure changes. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 361–6.
3. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 969–79.
4. Godleski JJ, Verrier RL, Koutrakis P et al. Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. *Res Rep Health Eff Inst* 2000; 91: 5–103.
5. Sun Q, Yue P, Ying Z et al. Air pollution exposure potentiates hypertension through reactive oxygen species-mediated activation of Rho/ROCK. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1760–76.
6. Liu L, Ruddy TD, Dalipaj M et al. Influence of personal exposure to particulate air pollution on cardiovascular physiology and biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with diabetes. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 258–65.
7. Rundell KW, Hoffman JR, Caviston R, Bulbulian R, Hollenbach AM. Inhalation of ultrafine and fine particulate matter disrupts systemic vascular function. *Inhal Toxicol* 2007; 19: 133–40.
8. Brauner EV, Forchhammer L, Möller P et al. Indoor particles affect vascular function in the aged: an air filtration-based intervention study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 419–25.
9. Adamopoulos D, Vysoulis G, Karpanou E et al. Environmental determinants of blood pressure, arterial stiffness, and central hemodynamics. *J Hypertens* 2010; 28: 903–9.
10. Argacha JF, Adamopoulos D, Gujic M, Fontaine D, Amyai N, Berkenboom G, van de Borne P. Acute effects of passive smoking on peripheral vascular function. *Hypertension* 2008; 51: 1506–11.
11. Simonetti GD, Schwartz R, Klett M, Hoffmann GF, Schaefer F, Wühl E. Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking. *Circulation* 2011; 123: 292–8.
12. Szyszkowicz M, Rowe BH, Brook RD. Even low levels of ambient air pollutants are associated with increased emergency department visits for hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28: 360–6.
13. Guo Y, Tong S, Zhang Y, Barnett AG, Jia Y, Pan X. The relationship between particulate air pollution and emergency hospital visits for hypertension in Beijing, China. *Sci Total Environ* 2010; 408: 4446–50.
14. Arbex MA, Saldiva PH, Pereira LA, Braga AL. Impact of outdoor biomass air pollution on hypertension hospital admissions. *J Epidemiol Community Health* 2010; 64: 573–9.
15. Johnson D, Parker JD. Air pollution exposure and self-reported cardio-vascular disease. *Environ Res* 2009; 109: 582–9.
16. Van Hee VC, Adar SD, Szpiro AA et al. Exposure to traffic and left ventricular mass and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 827–34.
17. Zanobetti A, Canner MJ, Stone PH et al. Ambient pollution and blood pressure in cardiac rehabilitation patients. *Circulation* 2004; 110: 2184–9.
18. Choi JH, Xu QS, Park SY et al. Seasonal variation of effect of air pollution on blood pressure. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 314–8.
19. Auchincloss AH, Diez Roux AV, Dvorchak JT et al. Associations between recent exposure

to ambient fine particulate matter and blood pressure in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Health Perspect* 2008; 116: 486–91.

20. Dvornic JT, Kannan S, Schulz AJ et al. Acute effects of ambient particulate matter on blood pressure: differential effects across urban communities. *Hypertension* 2009; 53: 853–9.

21. Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter, air pollution, and blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3: 332–50.

22. Urry B, Silverman F, Corey P, Brook JR, Lukic KZ, Rajagopalan S, Brook RD. Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1052–5.

23. Nawrot T, Perez L, Kunzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011; 377: 732–40.

24. Fuks K, Moebus S, Hertel S et al. Long-term urban particulate air pollution, traffic noise, and arterial blood pressure. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1706–11.

25. Chan SW, Blackburn EH. New ways not to make ends meet: telomerase, DNA damage

proteins and heterochromatin. *Oncogene* 2002; 21: 553–63.

26. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 339–44.

27. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17312–5.

28. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662–4.

29. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345: 458–60.

30. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003; 361: 393–5.

31. Kimura M, Hjelmborg JV, Gardner JP et al. Telomere length and mortality: a study of leukocytes in elderly Danish twins. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 799–806.

32. Bakaysa SL, Mucci LA, Slagboom PE, Boomsma DI, McClearn GE, Johansson B,

Pedersen NL. Telomere length predicts survival independent of genetic influences. *Aging Cell* 2007; 6: 769–74.

33. Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 842–6.

34. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 14–21.

35. Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet* 2001; 358: 472–3.

36. van der Harst P, van der Steeg G, de Boer RA et al. MERIT-HF Study Group. Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1459–64.

37. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325–30.

38. Wu X, Amos CI, Zhu Y et al. Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1211–8.

39. Richter T, von Zglinicki T. A continuous correlation between oxidative stress and telomere shortening in fibroblasts. *Exp Gerontol* 2007; 42: 1039–42.

40. Aviv A. Telomeres and human aging: facts and fables. *Sci Aging Knowledge Environ* 2004; 2004 (51): pe43.

41. Oikawa S, Kawanishi S. Site-specific DNA damage at GGG sequence by oxidative stress may accelerate telomere shortening. *FEBS Lett* 1999; 453: 365–8.

42. Dioni L, Hoxha M, Nordio F et al. Effects of short-term exposure to inhalable particulate matter on telomere length, telomerase expression, and telomerase methylation in steel workers. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 622–7.

43. McCracken J, Baccarelli A, Hoxha M et al. Annual ambient black carbon associated with shorter telomeres in elderly men: Veterans Affairs Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1564–70.

44. Bernard SM, Samet JM, Grambsch A, Ebi KL, Romieu I. The potential impacts of climate variability and change on air pollution-related health effects in the United States. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (Suppl 2): 199–209.

Fachkurinformation zum Text auf Seite 33 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, Natriumcarboxymethylstärke, Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, weißes Bienenwachs. **Anwendungsgebiete:** Iterium® 1 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie, vorzugsweise in Kombination mit anderen Antihypertonika. **Dosierung und Art der Anwendung:** Die empfohlene Richtdosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens. Bei Niereninsuffizienz ist bei einer Kreatininclearance >15 ml/min keine Anpassung der Dosierung erforderlich. **Gegenanzeigen:** Iterium darf nicht angewendet werden: bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile, bei schwerer Depression, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min), in Kombination mit Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5). **Warnhinweise:** Bei Absetzen von Iterium sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, ein plötzliches Abbrechen der Behandlung darf nicht erfolgen. Patienten mit kürzlich aufgetretenen Gefäßerkrankungen (Schlaganfall oder Myokardinfarkt): Während der Behandlung unter ständiger medizinischer Kontrolle. Auf Grund des Risikos, dass Rilmenidin die Herzfrequenz senken und Bradykardie auslösen kann, sollte der Beginn einer Therapie bei Patienten mit existierender Bradykardie oder Risikofaktoren für eine Bradykardie (z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten mit Sinusknotensyndrom, AV-Block, bestehender Herzinsuffizienz oder jedem Zustand, in dem die Herzfrequenz mittels übermäßigem sympathischen Tonus aufrechterhalten wird) sorgfältig abgewogen werden. Bei diesen Patienten muss die Herzfrequenz speziell in den ersten 4 Therapiewochen kontrolliert werden. Der Konsum von Alkohol wird nicht empfohlen. Die Kombination mit Beta-Blockern, welche zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) ist nicht empfohlen. Die Kombination mit MAO-Hemmern ist nicht empfohlen. Aufgrund der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie, sollten vor allem ältere Patienten auf das erhöhte Sturzrisiko hingewiesen werden. **Hilfsstoffe:** Enthält Lactose. **Wechselwirkungen:** Kontraindizierte Kombinationen: Sultoprid. Nicht empfohlene Kombinationen: Alkohol, Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol), MAO-Hemmer. Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern: Baclofen, Beta-Blocker, Arzneien, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultoprid), trizyklische Antidepressiva, andere Antihypertensiva. Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten: Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide und Tetracosactid (systemisch) (außer Hydrocortison), Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate (Analgetika, Antitussiva und Ersatztherapie), Benzodiazepine, Anxiolytika - andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin) andere zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Indoramin. **Fertilität* Schwangerschaft und Stillzeit:** Nicht empfohlen. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:** Da Somnolenz eine häufige schwere Nebenwirkung darstellt, sollten Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit eine Maschine zu betätigen, hingewiesen werden. **Nebenwirkungen:** Häufig: Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Palpationen, peripheres Kältegefühl, Schmerzen Oberbauch, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Pruritus, Ausschlag, Muskelspasmen, sexuelle Funktionsstörung, Asthenie, Ermüdung, Ödeme. Gelegentlich: Hitzeempfindlichkeit, Orthostasesyndrom, Übelkeit. Selten: Kurzatmigkeit. Nicht bekannt: Bradykardie. **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, 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 Juli 2016.**

Fachkurinformation zum Inserat auf Seite 21

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 Einzelniere); Bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie; Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten; Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. 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 Via de Carlos III, 94, 08028 – Barcelona (Spanien). **Stand der Fachkurinformation:** 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.

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie, 18.–19.11.2016, Wien

Poster

Zusammenhang zwischen zentralem ambulantem 24-Stunden-Blutdruck und der linksventrikulären Masse – eine prospektive, multizentrische Studie

C. Ablasser¹, S. Wassertheurer², E. Rodilla Sala³, P. Jankowski⁴, M. Lorenza Muiasari⁵, C. Giannatasio⁶, C. Mang⁷, A. Schmidt-Trucksäss⁸, I. Wilkinson⁹, C. McEnery⁹, R. Zweiker¹, T. Weber⁹

¹Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich; ²Department of Health and Environment, Austrian Institute of Technology, Österreich; ³Departamento de Medicina Interna, Hospital de Sagunto, Spanien; ⁴Department of Cardiology, Jagellonian University Krakow, Polen; ⁵Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Italien; ⁶Department of Cardiologia IV, University Milano-Bicocca, Italien; ⁷Departement Sport, Bewegung und Gesundheit, University of Basel, Schweiz; ⁸Department of Clinical Pharmacology, University of Cambridge, Vereinigtes Königreich; ⁹Abteilung für Kardiologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, Österreich

Hintergrund Zur Risikoabschätzung bei Bluthochdruck ist sowohl der zentrale Praxis-Blutdruck als auch der brachiale 24-Stunden-Blutdruck dem brachialen Praxis-Blutdruck überlegen. Die Rolle eines zentralen 24-Stunden-Blutdruckes ist jedoch derzeit noch unbekannt. Ziel der Studie war die Untersuchung des Zusammenhanges des linksventrikulären Masse-Index (LVMI) mit dem brachialen systolischen Praxis-Blutdruck (bOSBP), dem brachialen systolischen ambulanten 24-Stunden-Blutdruck (bASBP) und dem zentralen systolischen ambulanten 24-Stunden-Blutdruck (cASBP).

Methode In 7 europäischen Zentren wurde der bASBP (brachialer systolischer ambulanter 24-Stunden-Blutdruck) mit einem validierten automatischen Oberarm-Gerät (Mobilograph, i.e.m., Stolberg, Deutschland) gemessen. Der cASBP (zentraler systolischer ambulanter 24-Stunden-Blutdruck) wurde mittels Transferfunktion und mittlerer/diastolischer Blutdruck-Kalibrierung bestimmt. Mittels Echokardiographie wurden M-Mode-Bilder erstellt. Die LVM wurde durch einen verblindeten Auswerter anhand der aktuellen Guidelines bestimmt und auf die Körperoberfläche normalisiert (LVMI). Die statistische Auswertung erfolgt durch Bestimmung der Korrelation (Pearson's Korrelationskoeffizient) sowie ROC-Analysen (Receiver-Operating-Curve-Analysis).

Ergebnisse Wir inkludierten 289 Teilnehmer, die keine antihypertensiven Medikamente einnahmen (mittleres Alter 50 Jahre, Alter von 17–85 Jahre; 137 Frauen; mittlerer Body-Mass-Index 26,3 kg/m²). Mittlerer Praxis-BP war 146/88 mmHg (SD 23,2/14,2). Mittlerer bASBP betrug 127 mmHg (SD 12,6), mittlerer cASBP 128 mmHg (SD 12,5). Mittlerer LVMI war 95,6 kg/m², und 23,9 % der Teilnehmer hatten eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). Die Korrelationskoeffizienten zwischen LVMI und bOSBP, bASBP und cASBP waren 0,29, 0,41 und 0,47. Es lag eine signifikant engere Korrelation zwischen cASBP und LVMI als zwischen bOSBP und LVMI vor. Die Ergebnisse waren für Männer und Frauen, sowie Teilnehmer mit niedrigerem und höherem BMI bzw. Alter gleich. Die ROC-Analyse zeigte, dass die Fläche unter der Kurve (AUC) zur Vorhersage einer Linksherzhypertrophie für bOSBP, bASBP bzw. cASBP entsprechend 0,618, 0,635 und 0,666 betrug. Die ROC-AUC für bASBP und cASBP waren signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse waren für Männer und Frauen bzw. Teilnehmer mit niedrigerem und höherem BMI gleich. Bei jüngeren Teilnehmern war die cASBP den beiden anderen Messungen überlegen.

Schlussfolgerung cASBP, mit einer oszillometrischen Manschette gemessen und mittels ARC-Solver-Software berechnet, ist dem Praxis-Blutdruck und dem bASBP zur Abschätzung des LVMI und des Vorliegens einer Linksherzhypertrophie überlegen.

Oscillometric analysis compared with cardiac magnetic resonance for the assessment of aortic pulse wave velocity in patients with myocardial infarction

H.-J. Feistritzer¹, G. Klug¹, S. J. Reinstadler¹, M. Reindl¹, A. Mayr², M. Schocke², B. Metzler¹

¹University Clinic of Internal Medicine III, Cardiology and Angiology, and

²Department of Radiology, Medical University of Innsbruck, Austria

Objectives Measurement of aortic pulse wave velocity (PWV) is the gold standard for assessment of aortic stiffness. In patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), high aortic PWV has deleterious effects on the myocardium. In the present study, we compared a novel oscillometric device with cardiac magnetic resonance (CMR) imaging for the assessment of aortic PWV in STEMI patients.

Methods We measured aortic PWV in 60 reperfused STEMI patients using two different methods. The oscillometric method (PWVOSC) is based on mathematical transformation of brachial pressure waveforms, oscillometrically determined using a common cuff (Mobil-O-Graph, I.E.M. Stolberg, Germany). Phase-contrast CMR imaging (1.5 Tesla scanner, Siemens, Erlangen, Germany) at the level of the ascending and abdominal aorta was performed to determine PWVCMR with the use of the transit time method.

Results The mean age of the study population was 57 ± 11 years; 11 (18%) were female. Median PWVOSC was 7.4 m/s (IQR 6.8–8.9 m/s) and median PWVCMR was 6.3 m/s (IQR 5.7–8.2 m/s) ($p < 0.001$). A strong correlation was detected between both methods ($r = 0.724$, $p < 0.001$). Bland-Altman analysis revealed a bias of 0.62 m/s (upper and lower limit of agreement: 3.84 m/s and -2.61 m/s). The coefficient of variation between both methods was 21%.

Conclusion In reperfused STEMI patients, aortic PWV assessed non-invasively by transformation of brachial pressure waveforms showed an acceptable agreement with the CMR-derived transit time method.

Measurement of Arterial Aging in the population

A. Hafez, T. Weber

Kardiologische Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen

Objective The concept of arterial aging and its relationship with arterial stiffness has been successfully introduced. However, the distribution of successful and premature aging in the population is currently unknown.

Design and method We acquired brachial waveforms with automated oscillometric devices (Agedio, i.e.m., Stolberg, Germany) in 13 public pharmacies and at 2 public health events from September to December 2015. Aortic pulse wave velocity (aoPWV) was estimated, using age, systolic blood pressure, and waveform characteristics, with the validated ARCSolver algorithm. Using the 50th and the 90th percentile from a previous population study, we defined age-specific cut-off values for separating arterial age and coded results according to a traffic light system.

Results Overall, we included 1281 persons (33.1% male). Mean age was 59.4 years (SD 15.3, range 20–91). Mean systolic blood pressure was 133 mmHg (SD 17), mean diastolic blood pressure 83 mmHg (SD 12). Hypertension had been diagnosed previously in 38% of participants, and 33% were taking antihypertensive drugs. Diabetes had been diagnosed in 7.2%, and cardiac disease in 11.3%.

Table 1: Hafez A et al.

	Green	yellow	red	p-value
Hypertension no	223 (28.1 %)	366 (46.1 %)	205 (25.8 %)	< 0.001
Hypertension yes	38 (7.8 %)	200 (41.1 %)	249 (51.1 %)	
Cardiac Disease no	246 (21.7 %)	503 (44.3 %)	387 (34.1 %)	0.004
Cardiac Disease yes	15 (10.3 %)	63 (43.4 %)	67 (46.2 %)	

Mean aoPWV was 8.9 m/sec (SD 2.2, range 4.0–15.2). According to the predefined limits, arterial age was in the green range in 20.4%, in the yellow range in 44%, and in the red range in 35.4%. Participants with hypertension (10.1 vs 8.2 m/sec, $p < 0.001$), diabetes (9.9 vs 8.8 m/sec, $p < 0.001$), and cardiac disease (10.5 vs 8.7 m/sec, $p < 0.001$) had higher aoPWVs, as compared to their counterparts, but age was different between the groups. Distribution of arterial age was different between patients with and without hypertension or cardiac disease and their counterparts (**Table 1**).

Conclusions We provide initial data from a screening approach for arterial aging in the population. The automated and user-independent method we used facilitates screening of large populations.

Geschlechtsspezifische Unterschiede der aortalen Pulswellengeschwindigkeit im Zusammenhang mit koronarer Herzkrankheit

B. Hametner¹, S. Parragh^{1, 2}, C. Mayer¹, K. Whitelegg¹, T. Weber³, S. Wasserthurer¹

¹AIT Austrian Institute of Technology, Health & Environment Department, Wien,

²Technische Universität Wien, Institut für Analysis und Scientific Computing,

Wien, ³Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Innere Medizin II, Österreich

Hintergrund Es ist bekannt, dass zwischen Männern und Frauen moderate altersabhängige Unterschiede in der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity, PWV) auftreten. Die genderspezifische Interaktion von PWV und kardiovaskulären Krankheiten war bisher hingegen nur unzureichend Gegenstand von Untersuchungen. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, die altersabhängigen sowie geschlechtsspezifischen Unterschiede der aortalen Pulswellengeschwindigkeit im Zusammenhang mit koronarer Herzkrankheit (KHK) zu untersuchen.

Methodik Für die Studie unterzogen sich insgesamt 645 Patienten (männlich M/ weiblich F) im Alter von 60 bis 79 Jahren mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit einer Angiographie im Klinikum Wels-Grieskirchen. Dabei wurde bei allen Patienten die aortale Pulswellengeschwindigkeit mittels eines Katheter-Rückzugverfahrens bestimmt. Je nach Befund der Angiographie wurden die Patienten

in vier Gruppen unterteilt (männlich/weiblich, KHK/nichtKHK). Da die PWV bekannterweise stark altersabhängig ist, wurden die Patienten für die weitere statistische Analyse in zwei Altersdekaden getrennt (60–69 Jahre, 70–79 Jahre). Für Männer und Frauen wurden daraufhin jeweils die Gruppen mit und ohne koronare Herzkrankheit verglichen. Um den Einfluss des Blutdruckniveaus zu minimieren, wurde die Pulswellengeschwindigkeit in einem weiteren Schritt mittels einer linearen Regression bezüglich des invasiv gemessenen aortalen systolischen Blutdrucks (aoSBP) korrigiert.

Resultate Für jede Altersdekade und jede Gruppe sind die entsprechenden Werte des aortalen Blutdrucks, der Pulswellengeschwindigkeit sowie der korrigierten Pulswellengeschwindigkeit (korrPWV) in der **Tabelle 2** ersichtlich. In beiden Altersdekaden war der Unterschied in der PWV zwischen KHK und nichtKHK bei den Männern nicht signifikant ($p > 0,1$), während sich bei den Frauen ein signifikanter Unterschied zeigte ($p < 0,01$). In beiden Geschlechtern war der aortale systolische Druck für Patienten mit KHK in der Altersgruppe von 60–69 Jahren erhöht ($p < 0,05$), während keine signifikanten Unterschiede in der Altersgruppe von 70–79 Jahren gefunden wurden ($p > 0,1$). Nach der Korrektur auf die unterschiedlichen Blutdruckniveaus zeigte sich ein unverändertes Bild für die Pulswellengeschwindigkeit, nämlich signifikante Unterschiede für korrPWV zwischen KHK und nichtKHK in Frauen ($p < 0,05$), aber keine signifikanten Unterschiede bei Männern ($p > 0,1$).

Schlussfolgerungen Bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit besteht bei Frauen, jedoch nicht bei Männern, ein Zusammenhang zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und manifestierter KHK. Unterschiede im Blutdruck konnten diese Resultate nicht erklären, weil die gleichen Effekte auch nach Korrektur auf den aortalen systolischen Blutdruck erhalten blieben. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass es ein geschlechtsspezifisches Zusammenspiel zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und koronarer Herzkrankheit gibt, welches weitere Untersuchungen erfordert.

Chymase und Nephilysin: Schlüsselenzyme des intra-renalen Renin-Angiotensin-Systems bei diabetischer Nierenerkrankung

C. C. Kaltenecker¹, C. Kopecky¹, M. Antlanger¹, O. Domenig¹, M. Poglitsch², R. Kain³, M. D. Säemann¹, J. J. Kovarik¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, ²Attoquant Diagnostics GmbH, Wien, ³Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) wird durch Begleiterkrankungen wie Typ-II-Diabetes mellitus (T2DM) oder Hypertension vorangetrieben. Gegenüber anderen blutdrucksenkenden Medikamentenklassen haben sich Renin-Angiotensin-System-(RAS-) Blocker – durch ihre zusätzliche nephroprotektive Wirkweise – als bevorzugte Therapie durchgesetzt. Trotz effektiver Verzögerung des Krankheitsverlaufs schreitet bei den meisten Patienten die CNI trotz RAS-Blocker fort. Eine pathologische Störung des intra-

Tabelle 2: Hametner B et al. Die Anzahl der Patienten (N Patienten), der aortale systolische Blutdruck (aoSBP), die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und die korrigierte Pulswellengeschwindigkeit (korrPWV) ist dargestellt für Männer ohne koronare Herzkrankheit (M nichtKHK), Männer mit koronarer Herzkrankheit (M KHK), Frauen ohne koronare Herzkrankheit (F nicht-KHK) und Frauen mit koronarer Herzkrankheit (F KHK). Ein * ($p < 0,05$) markiert einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen KHK und nichtKHK.

	Alter	M nichtKHK	M KHK	F nichtKHK	F KHK
N Patienten	60–69	102	141	95	37
N Patienten	70–79	58	104	74	34
aoSBP (mmHg)	60–69	142 (19,3 SD)	150 (25,0 SD)	145 (21,7 SD)	156 (23,6 SD)
aoSBP (mmHg)	70–79	153 (25,4 SD)	152 (23,8 SD)	153 (22,8 SD)	158 (26,0 SD)
PWV (m/s)	60–69	9,19 (2,26 SD)	9,60 (1,97 SD)	8,51 (1,31 SD)	9,65 (2,08 SD)
PWV (m/s)	70–79	10,7 (2,33 SD)	10,8 (2,00 SD)	10,1 (1,90 SD)	11,4 (2,40 SD)
korrPWV (m/s)	60–69	9,31 (2,07 SD)	9,32 (1,78 SD)	8,47 (1,05 SD)	9,03 (1,60 SD)
korrPWV (m/s)	70–79	10,2 (2,00 SD)	10,4 (1,74 SD)	9,7 (1,46 SD)	10,7 (1,92 SD)

renalen Angiotensin- (Ang-) Gleichgewichts, charakterisiert durch eine exzessive Ang-II-Synthese, welche zu einer direkten Stimulation profibrotischer und proinflammatorischer Signalwege führt, könnte dafür verantwortlich sein. Um dieses Gleichgewicht zu messen, wurde eine hochsensitive Massenspektrometrie-Methode entwickelt, welche es ermöglicht die Entstehung der RAS-Effektoren, Ang II und dessen Antagonisten, Ang(1–7), im Nierengewebe von T2DM-Patienten aufzuschlüsseln.

Methoden T2DM-Patienten wurden aufgrund progressiv-verschlechternder Nierenfunktion (Kreatinin Anstieg, Proteinurie) im Zeitraum 2014–2016 auf den nephrologischen Stationen des AKH Wien nierenbiopsiert. Ein Teil des Gewebes wurde schockgefroren, um später die Aktivität von Ang II- und Ang(1–7)-bildender Enzyme (Angiotensin-converting enzyme [ACE], ACE2, Neprilysin, Chymase, Prolyl endo-/carboxypeptidase) zu bestimmen. Hierzu wurde das Gewebe homogenisiert, mit Ang I als Startprodukt und selektiven Enzyminhibitoren inkubiert und die Angiotensine mittels Flüssigkeitschromatographie gekoppelt an Tandem-Massenspektrometrie quantifiziert.

Ergebnisse Im Nierengewebe von T2DM-Patienten ($n = 13$) erfolgt die Ang-II-Synthese zu 21 [3–26] % (Median, 1.–3. Quartil) über ACE, zu 79 % über Chymase. Die Ang(1–7)-Synthese ist auf Neprilysin (67 [3–75] %), ACE2 (14 %), PEP (13 %) und PCP (5 %) aufgeteilt.

Schlussfolgerung Die lokale Ang-II-Synthese bei T2DM-Patienten wird vorrangig durch Chymase bestimmt, diese (zusätzlich zu ACE) pharmakologisch zu inhibieren, könnte sich daher positiv nierenprotektiv auswirken. Ang-II-Antagonismus durch Ang(1–7) erfolgt großteils über Neprilysin. Ob Letzteres durch die neue Klasse der Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Neprilysin-Inhibitoren (ARNi) bei T2DM-Patienten negativ beeinflusst wird, muss in dedizierten Studien untersucht werden.

ACE und Neprilysin: Regulatoren des Renin-Angiotensin-Systems in gesunden Nieren

C. C. Kaltenecker¹, C. Kopecky¹, O. Domenig¹, M. Antlanger¹, M. Poglitsch², G. Berlakovich³, R. Kain⁴, M. D. Säemann¹, J. J. Kovarik¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, ²Attoquant Diagnostics GmbH, Wien, ³Klinische Abteilung für Chirurgie, ⁴Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund Die Regulation des Salz- und Elektrolythaushaltes wird durch das Renin-Angiotensin-System (RAS) maßgeblich beeinflusst. Hypertension wird unter anderem durch eine hohe Plasma-Konzentration des Vasokonstriktors Angiotensin (Ang) II begünstigt. Pharmakologisch kann die Synthese oder die Rezeptorbindung von Ang-II im Plasma reduziert werden. Jedoch können bei Nierenerkrankungen (diabetische Nierenerkrankung oder nach Nierentransplantation) die Gewebe-lokalisierten Enzyme das Gleichgewicht von Ang-II und dessen Antagonisten Ang(1–7) lokal beeinflussen und somit profibrotische/-inflammatorische Signalwege aktivieren. In der gesunden Niere ist das Maß der lokalen RAS-Aktivierung bis dato unbekannt. Hier beschreiben wir das lokale RAS-Gleichgewicht im Nierengewebe von Lebendspendern mithilfe hochsensitiver Massenspektrometrie.

Methoden Lebendspender-Nieren ($n = 10$) wurden nach Explantation biopsiert und Nierengewebe schockgefroren. Später sind die Ang-II- und Ang(1–7)-bildenden Enzyme (Angiotensin-converting enzyme [ACE], ACE2, Neprilysin, Chymase, Prolyl endo-/carboxypeptidase [PEP, PCP]) durch Ex-vivo-Inkubation mit Ang I als Startsubstrat und selektiven RAS-Enzyminhibitoren mittels Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie charakterisiert worden.

Ergebnisse Die Ex-vivo-Ang-II-Synthese im Nierenbiopsie-Gewebe erfolgt großteils über ACE (82 ± 14 %) sowie zu 18 % durch Chymase. Ang(1–7) wurde vorrangig durch Neprilysin (75 ± 11 %) gebildet, des Weiteren sind PEP (12 ± 10 %), ACE2 (5 ± 7 %) und PCP (1 ± 1 %) involviert.

Schlussfolgerung Im Unterschied zu Patienten mit Nierenerkrankungen ist die lokale Ang-II-Synthese in der gesunden Niere fast vollständig ACE-abhängig. Ob im Zuge einer Nierenerkrankung die Effektivität von ACE-Hemmern auf die lokale Ang-II-Synthese abnimmt, muss in dedizierten Studien zur Prävention von Endorganschäden untersucht werden.

Effekte von ACE-Hemmer-Therapie auf die Regulation des Plasma- und Herz-Renin-Angiotensin-Systems bei herztransplantierten Patienten

J. J. Kovarik¹, C. Kopecky¹, M. Antlanger¹, O. Domenig¹, C. C. Kaltenecker¹, J. Werzowa¹, M. Hecking¹, S. Mahr², M. Grömmel², C. Wallner³, K. Aumayr³, R. Kain⁴, A. Zuckermann², M. Poglitsch⁴, M. D. Säemann¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, ²Abteilung für Herzchirurgie, ³Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, ⁴Attoquant Diagnostics GmbH, Wien, Österreich

Hintergrund Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE-) Hemmer (ACEis) zeigen positive Effekte in Patienten mit Herzinsuffizienz, jedoch wird ihre Rolle bei Patienten nach Herztransplantation (HTx) kontrovers diskutiert. Speziell die Effekte von ACE-Hemmern auf die systemischen und kardialen Metaboliten des „klassischen“ und „alternativen“ Renin-Angiotensin-System (RAS) in herztransplantierten Patienten sind bis dato weitgehend unbekannt.

Methode In dieser Studie wird mittels einer auf Massenspektrometrie basierenden Methode simultan Plasma- und Herzgewebs-RAS-Regulation von herztransplantierten Patienten ohne RAS-Blockade ($n = 10$) und mit ACEi-Therapie ($n = 15$) analysiert. Angiotensin- (Ang-) Level im Plasma und Ang-Formationsraten in Herzbiopsie-homogenaten wurden gemessen.

Ergebnisse Unsere Ergebnisse zeigen, dass in herztransplantierten Patienten die Plasma-Ang-II-Formierung exklusiv ACE-abhängig ist, während die kardiale Ang-II-Formierung primär Chymase-abhängig ist. ACEi-Therapie erhöht substanzial die Plasma-Ang- (1–7) Level – das Effektorangiotensin des „alternativen“ RAS, während Plasma-Ang-II weitgehend unbeeinflusst bleibt. Bedeutenderweise sind Neprilysin und Prolyl-carboxypeptidase (PCP), aber nicht ACE2 essenziell für die kardiale Ang- (1–7) Formierung.

Schlussfolgerung ACE ist das Schlüsselenzym für die Generation von Plasma-Ang-II, während Chymase für die kardiale Gewebsproduktion von Ang II verantwortlich ist. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Neprilysin und PCP die essentiellen kardialen Enzyme des „alternativen“ RAS nach Herztransplantation sind. Diese neuen Einsichten in die vielseitige Regulation des RAS bei herztransplantierten Patienten könnten großen Einfluss auf neue therapeutische Ansätze wie Chymase- und Neprilysin-Hemmung jenseits von klassischer Ang-II-Blockade haben.

Chymase und Neprilysin sind Schlüsselregulatoren des klassischen und alternativen Renin-Angiotensin-Systems (RAS) nach Nierentransplantation

J. J. Kovarik¹, C. C. Kaltenecker¹, C. Kopecky¹, O. Domenig¹, M. Antlanger¹, M. Hecking¹, J. Werzowa¹, F. Eskandary¹, R. Kain², M. Poglitsch³, G. A. Böhm¹, M. D. Säemann¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, ²Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, ³Attoquant Diagnostics GmbH, Wien, Österreich

Hintergrund Nach Nierentransplantation (KTx) können verschiedene Faktoren wie Immunsuppression, virale Infektionen, donorspezifische Antikörper, akute und chronische Abstoßung das Transplantat schädigen und zu interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie (IF/TA) führen. Die Effekte von Renin-Angiotensin-System- (RAS) Blockade auf das Allograft und Patientenüberleben in Nierentransplantatempfängern werden kontrovers diskutiert. Die Allograft-Qualität könnte substanzial durch RAS-Regulation beeinflusst werden. Ziel der Studie ist, zu untersuchen, ob das intrarenale RAS und dessen Sensitivität zu ACE-Hemmern (ACEis) in Nierentransplantatempfängern verglichen mit gesunden Lebendspendern verändert ist.

Im Speziellen führten wir metabolische Assays durch, um die RAS-Effektoren Angiotensin (Ang) II, repräsentativ für das klassische RAS und Ang (1–7), repräsentativ für das alternative RAS, deren jeweilige Enzym-Formationsraten und ihre Sensitivität zu therapeutischen ACE-Hemmern im Plasma und im Gewebe zu messen.

Methode In dieser monozentrischen exploratorischen Studie wurden 48 nierentransplantierte Patienten (24 ohne RAS-Blockade und 24 mit ACEi-Therapie) mit einem Transplantalter von 1 Monat bis 41 Jahren inkludiert. Zusätzlich wurden Biopsien von 12 gesunden Lebendspendern analysiert. Nierenbiopsien wurden aufgrund von Dysfunktion des Transplantats und/oder Proteinurie oder Detektion von donorspezifischen Antikörpern durchgeführt. Mittels einer neuen, ultrasensitiven, auf Massenspektrometrie basierenden Methode wurden spezifische RAS-Enzymaktivitäten und die dazugehörigen Angiotensinformationsraten analysiert. Durch Verwendung spezifischer Enzyminhibitoren wurde ACE- und Chymase-abhängige Ang-II-Formation parallel mit der Neprilysin- und ACE2-medierten Ang-(1–7) Generierung gemessen.

Ergebnisse Unabhängig von ACE-Hemmer-Therapie fanden wir einen sehr hohen ACE-unabhängig gebildeten Anteil der Ang-II-Formierung, welcher mit steigendem Transplantalter anstieg, verglichen mit der ACE-abhängigen Ang-II-Bildung in Nieren gesunder Lebendspender. Unsere Ergebnisse zeigten weiter, dass unabhängig vom Transplantalter Neprilysin das Schlüsselenzym für die intrarenale Ang-(1–7) Bildung in Grafts ist. Weiters fanden wir eine erhöhte renale Ang II/Ang (1–7) Ratio mit steigendem Transplantalter in Nierentransplantatempfängern mit und ohne ACEi-Therapie.

Schlussfolgerung Unsere Studie zeigt eine gewebspezifische RAS-Dysregulation in renalen Allografts mit einer über die Zeit post-Transplant ansteigenden Chymase-abhängigen Ang-II-Formierung. Wir konnten erstmals Neprilysin als essentiellen Regulator des alternativen RAS in Nieren-Grafts identifizieren. Diese Daten könnten substanziellen Einfluss auf derzeitige und künftige Formen der medikamentösen RAS-Blockade jenseits der klassischen Ang-II-Blockade haben, wie beispielsweise Chymase- oder Neprilysin-Hemmung.

Ergometrie im Dienst der Bewertung der antihypertensiven Therapie

S. Kotorac

Klinički bolnički centar Osijek, Kroatien

Hintergrund Die häufigste Krankheit des Herz-Kreislauf-Systems – arterielle Hypertonie – als eine der sieben führenden Todesursachen in der Welt wurde ein Problem der öffentlichen Gesundheit unserer Zeit [1]. Projektionen der WHO für das Jahr 2025 prophezeien eine Zunahme der Häufigkeit von Hypertonie auf fast 30 % der Weltbevölkerung [2]. Eine Person mit erhöhtem systolischen und diastolischen Blutdruck um nur 10 mmHg lebt im Durchschnitt 10 Jahre kürzer als eine Person mit normalem Blutdruck. Aufgrund dieser Daten hat die große Meta-Analyse der 62. Studie die Wichtigkeit einer guten therapeutischen Kontrolle des Blutdrucks gezeigt [3, 4].

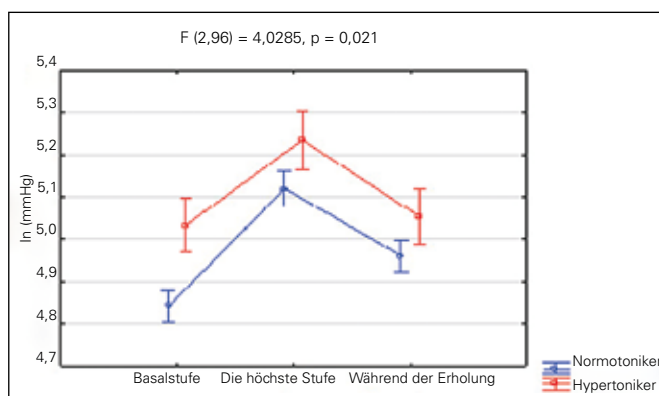


Abbildung 1: Kotorac S. Diagramm von Interaktion der Stoßbelastung auf den systolischen Blutdruck in (mmHg) bei den Hypertonikern und Normotonikern

Methoden Das Ziel dieser professionellen Forschungsschnittstudie ist die Auswertung des physiologischen und klinischen Status von fünfzig normotensiven und hypertonen Patienten, die der elektiven Kontrolle des Belastungstests, mit Diagnosen Druck in der Brust, Dyspnoe und Angina pectoris, unterworfen wurden. Die Befragten waren aufgrund der Krankengeschichte in Gruppen von Normotonikern und Hypertonikern geteilt. Die Hypertoniker haben den systolischen Blutdruck von ≥ 140 mmHg und diastolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg erreicht. Alle Befragten in der hypertonen Gruppe haben regelmäßig antihypertensive Therapie genommen. Die Forschung haben wir auf die Überwachung der systolischen und diastolischen Blutdrücke in jeder Stufe der Belastung bei den Normotonikern und Hypertonikern und den Vergleich der Werte zwischen den beiden Gruppen der Befragten basiert.

Ergebnisse Nach einer Post-hoc-Analyse mit Hilfe des Tukeys-Tests ist sichtbar, dass es erhebliche Unterschiede bei den Normotonikern zwischen systolischem Blutdruck, der in der Überlast gemessen wird ($4,84 \pm 0,13$ ln(mmHg)) und dem maximalen systolischen Blutdruck ($5,12 \pm 0,14$ ln(mmHg)), $p < 0,01$; dem systolischen Blutdruck in der Überlast ($4,84 \pm 0,13$ ln(mmHg)) und dem systolischen Blutdruck im Stillstand ($4,96 \pm 0,12$ ln ($4,96 \pm 0,12$)), $p < 0,01$, und zwischen dem maximalen systolischen Druck ($5,12 \pm 0,14$ ln(mmHg)) und dem systolischen Blutdruck im Stillstand ($4,96 \pm 0,12$ ln ($4,96 \pm 0,12$)), $p < 0,01$, gibt. Unter hypertensiven Befragten gab es Unterschiede zwischen den Ebenen des systolischen Blutdrucks in der Überlast ($5,03 \pm 0,06$ ln (mmHg)) und dem maximalen systolischen Blutdruck ($5,23 \pm 0,08$ ln (mmHg)), $p < 0,01$, und zwischen dem maximalen systolischen Blutdruck ($5,23 \pm 0,08$ ln (mmHg)) und dem Blutdruck im Stillstand ($5,05 \pm 0,09$ ln (mmHg)), $p < 0,01$.

Wenn man die Blutdrücke in den einzelnen Stufen zwischen den Normotonikern und den Hypertonikern vergleicht, ist sichtbar, dass es statistisch bedeutende Unterschiede zwischen den systolischen Blutdrücken vor Belastung ($p < 0,01$) und den maximalen systolischen Blutdrücken ($p = 0,04$) gibt, während kein Unterschied zwischen den höchsten Blutdrücken und den Blutdrücken im Stillstand nach Belastung gefunden wurde ($p = 0,15$) (**Abbildung 1**).

Nach der Post-hoc-Analyse mit Hilfe des Tukeys-Tests ist sichtbar, dass es keinen statistisch bedeutenden Unterschied zwischen den diastolischen Blutdrücken weder bei den hypertensiven noch bei den normotensiven Patienten gibt. Statistisch bedeutender Unterschied wurde zwischen den diastolischen Blutdrücken vor Belastung von normotensiven und hypertensiven Befragten ($p < 0,01$), zwischen den maximalen diastolischen Blutdrücken ($p < 0,01$) und diastolischen Blutdrücken im Stillstand ($p < 0,01$) gefunden (**Abbildung 2**).

Schlussfolgerung Blutdruckkurven bei den einzelnen Belastungsstufen zeigen auf eine gute Anpassung von Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern und auf eine gute Regulation mit momentaner antihypertensiven Therapie entsprechend.

Literatur:

1. WHO. The World Health Report 2003: Shaping the future. WHO 2003.
2. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Dika Ž i sur. Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj. MEDIX 2010; 87/88: 102–7.

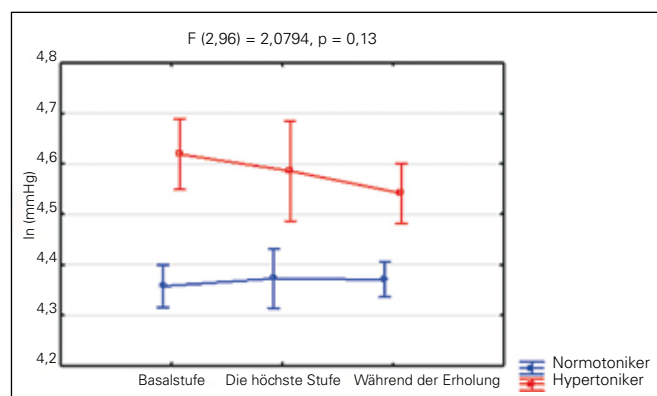


Abbildung 2: Kotorac S. Diagramm von Interaktion der Stoßbelastung auf den diastolischen Blutdruck in (mmHg) bei den Hypertonikern und Normotonikern

3. WHO. Raised blood pressure. Dostupno na: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence
4. Ellestad MH. Stress Testing: principles and Practice. 4th ed. FA Davis, Philadelphia, 1995.

Nichtlinearer Zusammenhang zwischen aortalem Reservoirdruck und kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz

S. Parragh¹, B. Hametner¹, C. Mayer¹, S. Wassertheurer¹, T. Weber²

¹AIT Austrian Institute of Technology GmbH, Wien, und ²Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Innere Medizin II, Österreich

Hintergrund Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit gelten allgemein als wichtige Indikatoren für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz verändert sich diese Beziehung allerdings und verschiedene Studien berichteten von einer entgegengesetzten Assoziation. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, den Zusammenhang zwischen Pulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) und Amplitude des Reservoirdrucks (PresAmp) mit dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in diesen Patienten zu untersuchen.

Methoden Die Patienten wurden einem Kollektiv entnommen, das sich im Klinikum Wels-Grieskirchen einer diagnostischen Angiographie unterzog. Periphere Druckkurven wurden tonometrisch an der A. radialis aufgezeichnet und mittels einer Transferfunktion, die Teil der SphygmoCor-Software ist, auf den zentralen Druckverlauf rückgerechnet, der schließlich zur Berechnung von PresAmp verwendet wurde. Eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Revaskularisierung stellte den primären Endpunkt dar. Für die statistische Analyse wurden Cox-Regressionen und Kaplan-Meier-Schätzer verwendet.

Ergebnisse Insgesamt wurden 81 Patienten, davon 8 weiblich, mit einem mittleren Alter von 61 Jahren inkludiert. Während einer medianen Beobachtungsdauer von 1312 Tage erlitten 32 Patienten einen primären Endpunkt. In einer Cox-Regressionsanalyse konnte weder für den Pulsdruck (brachial und zentral) noch für PresAmp ein linearer Zusammenhang zum Ausgang festgestellt werden. Jedoch deutete ein Vergleich der Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das erste, die zentralen beiden sowie das vierte Quartil für alle drei Parameter auf einen U-förmigen Zusammenhang hin. Dieses Verhalten war für PresAmp in dieser Population am stärksten ausgeprägt, mit einem signifikant ($p < 0,05$) erhöhten Risiko für Patienten mit niedrigem (16,6 (1,8 SD) mmHg) und hohem (26,1 (3,2 SD) mmHg) PresAmp. Obwohl das Risiko in beiden Randquartilen ähnlich war, zeigten sich zudem markante Unterschiede zwischen den Patienten im 1. und 4. Quartil bezüglich Blutdruck, Alter, Häufigkeit von Hypertonie und koronarer Herzkrankheit, Größe des linken Ventrikels, Ejektionsfraktion sowie der diastolischen Funktion, siehe **Tabelle 3**.

Schlussfolgerung In der vorliegenden Studie konnten wir einen nichtlinearen, U-förmigen Zusammenhang zwischen dem Reservoirdruck und dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz feststellen. Ein Vergleich der Patientencharakteristika deutete zudem darauf hin, dass Parameter der pulsatischen Hämodynamik in der Lage sind, Patienten mit Herzinsuffizienz in Gruppen mit unterschiedlichem Krankheitsbild und unterschiedlicher Prognose zu unterteilen.

Biologisches Alter versus natürliches Alter – Was macht den Unterschied?

B. Sherzay, D. Zweiker, R. Zweiker, S. Perl

Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Abteilung für Kardiologie

Einleitung Die nichtinvasive Messung der arteriellen Gefäßparameter gewinnt in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. Aus ihnen kann das Gefäßalter berechnet werden, aus dem die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Endorganschäden abgeschätzt werden kann [1]. Das Ziel dieser Untersuchung ist es, den Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren auf

Tabelle 3: Parragh S et al. Vergleich der Patienten mit niedrigem (1. Quartil) und hohem (4. Quartil) PresAmp. EF, Ejektionsfraktion ejection fraction. LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen. LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen. Alle Werte sind als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben. Der P-Wert repräsentiert das Ergebnis eines T-Tests zum Vergleich der beiden Quartile.

Parameter	1. Quartil PresAmp	4. Quartil PresAmp	P-Wert
Patienten	20 (18 m/2 w)	20 (18 m/2 w)	
Alter, Jahre	57,2 (9,9 SD)	69,8 (9,4 SD)	< 0,001
Hypertonie	6 (30 %)	18 (90 %)	< 0,001
Koronare Herzkrankheit	8 (40 %)	13 (65 %)	0,06
Brachialer Pulsdruck, mmHg	30,6 (6,8 SD)	63,3 (8,4 SD)	< 0,001
Zentraler Pulsdruck, mmHg	20,3 (4,1 SD)	48,9 (9,4 SD)	< 0,001
E/E'-medial	29,2 (14,3 SD)	19,8 (10,0 SD)	0,02
EF, %	22,5 (7,5 SD)	31,8 (7,6 SD)	< 0,001
LVEDV, ml	247 (89,7 SD)	162 (66,2 SD)	0,002
LVESV, ml	194 (74,7 SD)	112 (52,2 SD)	< 0,001

den Unterschied zwischen chronologischem und biologischem Alter (Gefäßalter) bei Patienten mit arterieller Hypertonie zu untersuchen.

Patienten und Methodik Die Datenerhebung dieser retrospektiven Querschnittsstudie erfolgte im Rahmen des strukturierten Schulungsprogrammes „herz.leben“. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Blutdruckwert von > 160/95 mmHg oder 140/90 mmHg und einem New Zealand Risk Score (NZRS) von ≥ 15 %. Mithilfe des CardioVasc-Explorers® wurden Daten der Pulswellenanalyse erhoben. Untersucht wurde der Unterschied zwischen chronologischem Alter und berechnetem Gefäßalter in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren. Es erfolgte eine Auswertung der Ergebnisse mittels deskriptiver und induktiver Statistik.

Ergebnisse Es wurden 151 Patienten (58 % weiblich) mit arterieller Hypertonie rekrutiert. Folgende Parameter waren signifikant mit einem höheren Gefäßalter assoziiert: Rauchen ($p = 0,022$), Cholesterin ($p = 0,009$), die Nichteinnahme von Kalzium-Antagonisten ($p = 0,042$), Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) ($p = 0,011$) und Lipidsenkern ($p = 0,007$).

Konklusion Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen biologischem Gefäßalter und chronologischem Alter bei Hypertonikern, die rauchen und/oder bei Hypercholesterinämie. Die Einnahme von Kalziumantagonisten, TAH und Lipidsenkern scheint einen günstigen Effekt auf das biologische Alter zu haben.

Literatur:

1. McEniery et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1753–60.

Gender differences in renal denervation – results from the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry

D. Zweiker¹, T. Lambert², C. Steinwender^{2,11}, T. Weber³, M. Suppan³, H. Brussee¹, E. Niederl¹, Ch. Koppelstätter⁴, J. Kerschbaum⁵, B. Watschinger⁶, K. Hohenstein-Scheibenecker⁶, R. Reindl-Schwaighofer^{6,7}, T. Sturmberger⁷, C. Kindslehner⁸, T. W. Weiss^{9,10}, M. Rohla⁹, P. Gruener¹¹, P. Maister¹², J. Auer¹², C. Dechant¹³, J. Sykora¹⁴, Ch. Krismer¹⁵, St. Glaser¹⁶, R. Zweiker¹

¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz, ²Department of Internal Medicine I, Kepler University Hospital, Linz,

³Department of Internal Medicine II, Klinikum Wels-Grieskirchen, ⁴Department of Internal Medicine III, Medizinische Universität Innsbruck, ⁵Department of Internal Medicine IV, Medizinische Universität Innsbruck, ⁶Division of Nephrology, Department of Internal Medicine III, Medical University Vienna, ⁷Department of Internal Medicine II, Krankenhaus der Elisabethinen Linz, ⁸Department of Inter-

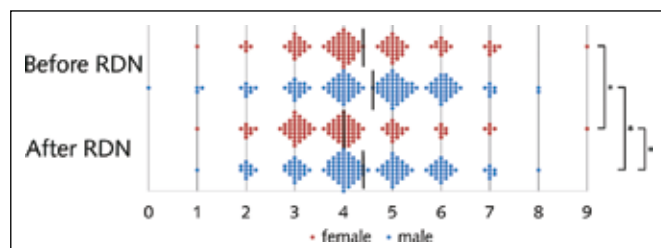


Figure 3: Zweiker D et al. Antihypertensive medications before and after RDN. *: $p < 0.05$

nal Medicine, Landeskrankenhaus Waidhofen an der Ybbs, ⁹Third Department of Internal Medicine, Wilhelminenspital and Medical Faculty, Sigmund Freud University, Vienna, ¹⁰Medical Faculty, Sigmund Freud University, Vienna, ¹¹Department of Internal Medicine II, Paracelsus Medical University Salzburg, ¹²Department of Internal Medicine I, Krankenhaus St. Josef, Braunau, ¹³Fifth Medical Department, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Vienna, ¹⁴Department of Internal Medicine, Privatklinik Mariahilf, Klagenfurt, ¹⁵Department of Internal Medicine, Krankenhaus St. Vinzenz, Zams, ¹⁶Department of Internal Medicine II, Landesklinikum Wiener Neustadt, Austria

Background Due to the lower prevalence of hypertension in women, there is only limited data of effects of renal sympathetic denervation (RDN) in female patients. Prevalence of female patients in RDN studies was as low as approximately one third. The purpose of this study was to determine gender differences in response to renal denervation.

Methods We performed univariate and bivariate analysis of all patients with available follow-up dataset (either 1, 3, 6 or 12 months after procedure) from the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry. In case of multiple available follow-up data, we used the earliest dataset available. Additionally, we performed multiple linear regression analysis for 24-h systolic BP reduction.

Results 293 patients (43% female) were included in this analysis. Median baseline ambulatory BP (systolic / diastolic) was 146 (IQR 134–160) / 85 (75–93) mmHg vs. 149 (137–164) / 90 (81–101) mmHg in female vs. male patients ($p = 0.146$ / $p < 0.001$). We observed the following significant differences in baseline characteristics: lower diastolic ambulatory BP, lower height, lower weight, more prevalent use of alpha-blockers (61 vs. 44 %, $p = 0.008$) and less prevalent coronary artery disease (27 vs. 42 %, $p = 0.013$) in female patients (**table 4**). There was no difference in the number of antihypertensive medications per patient (female patients 4.4 ± 1.3 ; male patients 4.6 ± 1.4 ; $p = 0.064$; **figure 3**).

After RDN, median ambulatory BP reduction was 12 (0–21) / 4.5 (0–11) mmHg in women and 5 (–6–19) / 2 (–4–11) mmHg in men ($p =$

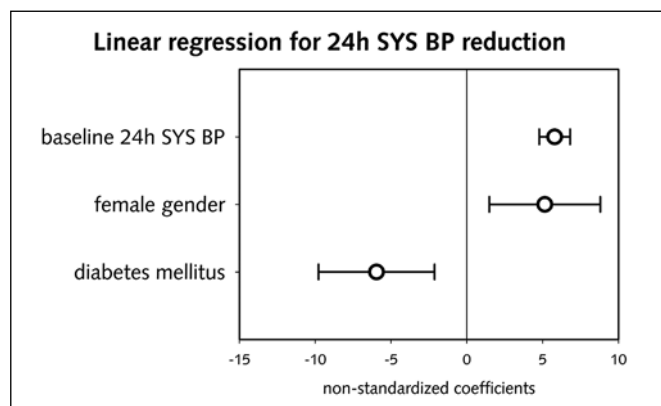


Figure 4: Zweiker D et al. Linear regression analysis

Table 4. Baseline characteristics of female and male patients.

Parameter	Female	Male	P
Age (years)	65 (54–71)	63 (54–68)	0.095
BMI (kg/m ²)	30 (27–34)	30 (28–33)	0.552
BSA (m ²)	1.85 (1.73–2.02)	2.07 (1.98–2.21)	< 0.001 *
Coronary artery disease	27%	42%	0.013 *
Peripheral artery disease	4%	4%	1.000
Cerebral artery disease	9%	14%	0.253
Duration of hypertension (years)	10 (9–15)	10 (8–15)	0.775
eGFR (ml/min)	70 (61–87)	70 (63–87)	0.734
Diabetes mellitus	29%	38%	0.117
24-h systolic BP (mmHg)	146 (–134–160)	149 (137–164)	0.146
24-h diastolic BP (mmHg)	85 (75–93)	90 (81–101)	< 0.001 *
Office systolic BP (mmHg)	169 (160–180)	167 (157–178)	0.315
Office diastolic BP (mmHg)	95 (83–104)	90 (85–100)	0.353
Antihypertensive medications	4.4 ± 1.3	4.6 ± 1.4	0.064

BMI: body mass index; BP: blood pressure; BSA: body surface area; eGFR: estimated glomerular filtration rate; *: $p < 0.05$

0.038 / $p = 0.124$). Office BP reduction was also more pronounced in female patients (11 [–1–24] / 4 [–1–11] mmHg vs. 6 [–6–19] / 2.5 [–5–12] mmHg, $p = 0.047$ / $p = 0.031$, $n = 261$). After RDN, antihypertensive medications were significantly lower in female vs. male patients (4.0 ± 1.3 vs. 4.4 ± 1.3 ; $p = 0.003$). Linear regression revealed high baseline 24-h systolic BP, female gender and absence of diabetes mellitus to be associated with more pronounced reduction of 24-h systolic BP ($p < 0.01$ for all; **table 5** and **figure 4**).

Discussion Ambulatory BP reductions after RDN were substantially more pronounced in female patients despite lower baseline BP. This analysis concludes that female patients may be more prone to react to renal denervation.

Table 5. Multiple linear regression analysis for reduction of 24-h systolic BP.

Parameter	Non-standardized β (95% CI)	Standardized β	p
Baseline 24-h systolic BP, per 10 mmHg	5.790 (4.772–6.807)	0.554	< 0.001 *
Female gender	5.141 (1.478–8.803)	0.137	0.006 *
Diabetes mellitus	–5.957 (–9.784–2.130)	–0.151	0.002 *

BP: blood pressure; *: $p < 0.05$

Aktuelles

Störungen des sympathischen autonomen Nervensystems als Ursache des instabilen Hypertonus („Brittle-Hypertonus“)* und die Anwendung von Rilmenidin

F. Skrabal

■ Zusammenfassung

Die antihypertensive Therapie beim unkomplizierten Hypertoner ist mit den modernen Medikamenten eine einfache Sache geworden, wenn man sich an die internationalen Leitlinien zur Therapie hält. Probleme bei der antihypertensiven Einstellung gibt es erst, wenn die Akutregulation des Blutdrucks nicht mehr intakt ist, wie das z. B. im Rahmen von zentralen autonomen Störungen im Rahmen von Zerebralsklerose oder bei autonomen Neuropathien im Rahmen von Diabetes beobachtet wird. Die erwähnten Erkrankungen werden speziell im höheren Lebensalter sehr häufig beobachtet. In diesen Fällen wird oft eine orthostatische und postprandiale Hypotonie während des Alltags und eine supine Hypertonie während der Nachtstunden beobachtet. Große emotional ausgelöste Blutdruckschwankungen innerhalb kürzester Zeit sind ebenso unvermeidlich. In diesen Fällen braucht es andere, ergänzende therapeutische Konzepte. Zu diesen gehören das Vermeiden von Antihypertensiva, die orthostatische Hypotonien begünstigen, wie z. B. Saliuretika, kombinierte Alpha/Beta-blocker oder auch reine Alphablocker.

Auch die Sekretion und Wirkung von Angiotensin II ist ein wichtiger Teil des Barorezeptor-Vasokonstriktionssystems. Die verwendeten Antihypertensiva sollten das Barorezeptor-Vasokonstriktionssystem nicht beeinflussen, sondern eine positive Wirkung auf die Baroreflex-Sensitivität haben, wie z. B. das zentrale Antihypertensivum Rilmenidin [1]. Zusätzlich bedarf es spezieller Maßnahmen, um die nächtliche supine Hypertonie zu verhindern, dazu gehört neben der abendlichen Verabreichung von zentralen Antihypertensiva die abendliche Gabe eines länger wirksamen Nitroglycerins und physikalische Maß-

nahmen, wie Verhinderung von zu großen Flüssigkeitsverschiebungen durch Schlafen mit erhöhtem Oberkörper und abgesenktem Fußteil.

■ Einleitung

Gut wirksame, nebenwirkungsarme Antihypertensiva wie AT1-Blocker und

Tabelle 1: Ursachen für „Brittle“-Hypertonus*

Höheres Lebensalter
Zerebralsklerose
Karotissklerose
Parkinson-Syndrom
„Pure Autonomic Failure“
Diabetes mellitus
B12-Mangel
Amyloidose
Paraproteinämien
Alkoholismus
Malignome

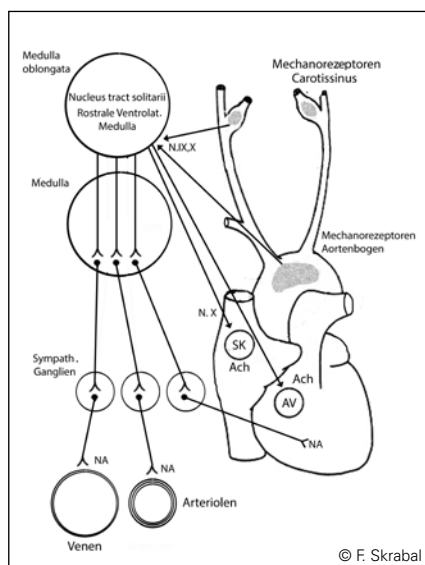


Abbildung 1: Darstellung des Barorezeptor-Vasokonstriktionssystems. Vermittelt durch den Barorezeptor wird bei einem Blutdruckabfall über die Umschaltstellen in der Medulla oblongata innerhalb von Sekunden der Vagotonus zurückgenommen und das sympathische Nervensystem aktiviert. Im Nucleus tractus solitarius sind dabei α_2 -Rezeptoren (aktiviert z. B. durch Clonidin [7]), in der rostralen ventrolateralen Medulla Imidazolin1-Rezeptoren (aktiviert z. B. durch Rilmenidin) involviert.

ACE-Hemmer mit oder ohne Zusatz von Hydrochlorothiazid, besonders lang wirksame Kalziumantagonisten, Beta-blocker und zentral wirksame Antihypertensiva haben die antihypertensive Therapie beim unkomplizierten Hypertoner besonders einfach gemacht. Dabei wird vergessen, dass die Anstrengungen des Arztes bezüglich einer optimalen Blutdruckkontrolle durch die intakte Blutdruckregulation, vermittelt im Hintergrund durch das autonome Nervensystem, vereinfacht wird und die Feinregulation des Blutdrucks weiter durch den Patienten selbst bereitgestellt wird.

■ Verlust der Kurzzeitregulation des Blutdrucks

Abbildung 1 zeigt schematisch die autonomen Regulationssysteme, die den Blutdruck im gewünschten Niveau halten. Im Zentrum steht der Barorezeptor im Karotissinus, der über Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus jede Änderung des Blutdrucks an die Medulla oblongata meldet. Die autonomen Zentren, nämlich im Nucleus tractus solitarius und in der rostralen ventrolateralen Medulla, können innerhalb von Sekunden Störungen des Systems ausgleichen, in dem der Gefäßtonus und die Herzfrequenz sofort adaptiert werden. Besonders im höheren Alter gibt es zahlreiche Erkrankungen, die diese Akutregulation des Blutdrucks gefährden (siehe Tabelle 1).

Genannt seien z. B. Folgen eines langjährigen Hypertonus mit Auftreten von zentraler Atherosklerose und Multiinfarktgeschehen, das Parkinsonsyndrom, Karotissklerose, die autonome Neuropathie, hervorgerufen im Rahmen von

* „Brittle“-Hypertonus = instabiler Hypertonus (laut Prof. Falko Skrabal)

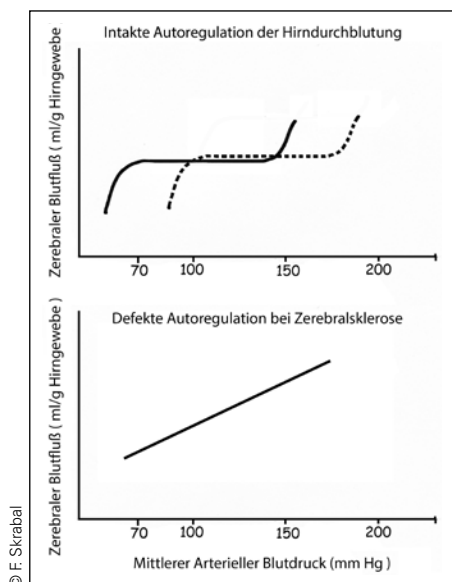


Abbildung 2: Autoregulation der Hirndurchblutung mit stabiler Hirndurchblutung über eine breite Streuung des Blutdrucks sowohl beim Normotoniker als auch beim Hypertoniker (allerdings auf einem höheren Niveau). Im Falle von Zerebralsklerose ist hingegen jede Änderung des Blutdrucks von einer geänderten Perfusion gefolgt, so dass sich das Leiden verschlimmert.

Diabetes mellitus, B12-Mangel, chronische, entzündliche Erkrankungen, Paraproteinämien, Alkoholismus und Malignome. In diesen Fällen werden Blutdruckanstiege, verursacht durch seelische Erregungszustände, oder Blutdruckänderungen, hervorgerufen durch Lageänderungen des Patienten, nicht mehr abgefangen, es kommt zu einem instabilen Kreislaufverhalten. In diesen Fällen ist eine optimale Blutdruckkontrolle manchmal nicht mehr möglich, was zu einer weiteren Schädigung der autonomen Zentren im Hirn und zu einer weiteren Verschlechterung der Kreislaufregulation führt. In diesen Fäl-

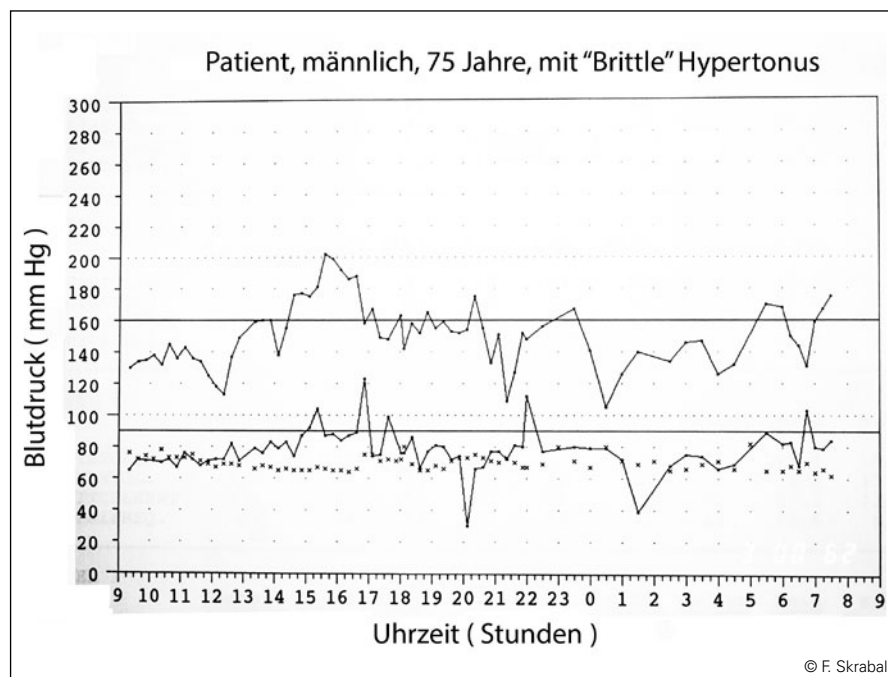


Abbildung 3: Blutdruckverhalten eines Patienten mit „Brittle-Hypertonus“ im Rahmen einer autonomen Störung. Blutdruckwerte zwischen 100 und 200 mmHg innerhalb eines Tages werden beobachtet. Auch Mahlzeiten führen zur Vasodilatation im Splanchnicus und zum Blutdruckabfall.

len ist ein *Circulus vitiosus* entstanden. Ich schlage für dieses Krankheitsbild in Anlehnung an den Brittle-Diabetes, bei dem auch die Autoregulation durch das sympathische Nervensystem und durch Glukagon versagt, den Namen „Brittle-Hypertonus“* vor.

Abbildung 2 zeigt die Autoregulation der Hirndurchblutung bei intakter Physiologie und im Vergleich dazu den zerebralen Blutfluss bei Patienten mit zentraler Atherosklerose. Die Autoregulation geht verloren und jede Blutdruckänderung führt in diesen Fällen auch zu einer Änderung der Hirndurchblutung,

so dass in Fällen von Hypotonien oder Hypertonien eine weitere Schädigung des zentralen Nervensystems beobachtet wird. Mit den derzeit angestrebten, besonders langwirksamen Antihypertensiva sind diese Blutdruckschwankungen naturgemäß nicht auszugleichen.

Wichtigste Maßnahme ist in diesen Fällen, die Ursache der Blutdruckschwankungen, nämlich Lageänderung durch physikalische Maßnahmen, auszugleichen. Dazu gehört die „Reduktion des Orthostatic Load“, indem die Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Tag- und Nachtstunden möglichst gering gehalten werden. Unter Orthostase kommt es zu einem Shift von ca. 700 ml Flüssigkeit in die abhängigen Körperpartien, welche durch den Barorezeptor nicht mehr ausgeglichen werden können. Die Lage während der Nachtstunden und während der Tagstunden sollte daher möglichst so angepasst werden, dass die Flüssigkeitsverschiebungen minimiert werden. Dies gelingt durch Schlafen des Patienten mit erhöhtem Oberkörper und abgesenktem Fußteil des Bettes, wodurch die Flüssigkeitsverschiebung verursacht durch Lagewechsel reduziert werden kann.

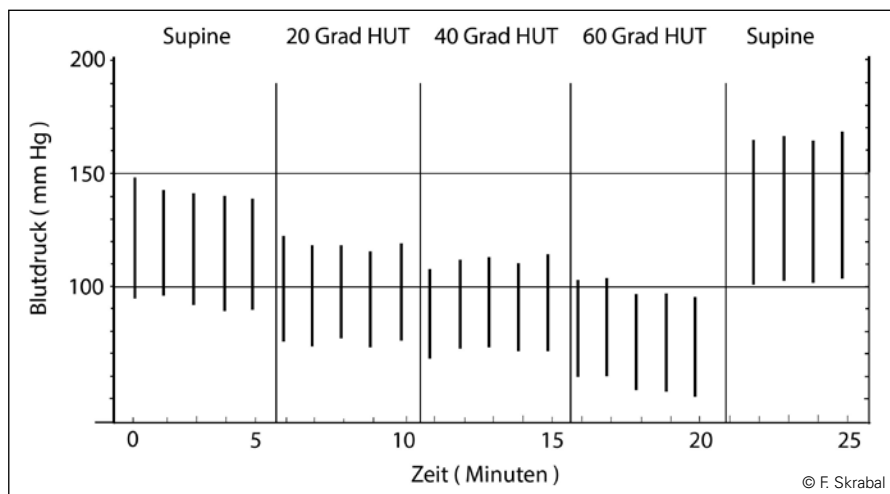


Abbildung 4: Blutdruckverhalten eines Patienten mit schwerer autonomer Störung im Rahmen eines langjährigen unbehandelten Vitamin-B12-Mangels am Kipptisch. Unter passiver Orthostase (HUT = Head Up Tilt) kann der Blutdruck abhängig vom Winkel der Körperlage auf ein gewisses Niveau „titriert“ werden. Beachte den gesteigerten Blutdruckanstieg nach dem Hinlegen. Automatische oszillometrische Blutdruckaufzeichnung jede Minute.

Die Verabreichung eines Glases kalten Wassers unmittelbar vor dem Aufstehen kann ebenfalls helfen, eine Vasokonstriktion und damit eine Stabilisierung

des Blutdrucks zu erreichen. Dieser Reflex scheint durch Osmorezeptoren in der Leber vermittelt, da isotonische Flüssigkeiten weniger wirksam sind.

Abbildung 3 zeigt das Blutdruckverhalten bei einem Patienten mit autonomer Störung. Blutdruckschwankungen ausgelöst durch Lagewechsel, Einnahme von Mahlzeiten oder seelische Belastungen sind unvermeidlich. Für die postprandiale Hypotonie ist die Vasodilatation im Splanchnicus verantwortlich. Der Patient erlitt eine TIA (transitorische ischämische Attacke) unter der Therapie mit Diltiazem.

Abbildung 4 zeigt die Blutdruckänderungen bei einem Patienten mit autonomer Störung, abhängig von der Körperlage, hier untersucht am Kipptisch. Wie ersichtlich kann der Blutdruck allein durch die Lage des Patienten auf ein bestimmtes Niveau „titriert“ werden.

Abbildung 5 zeigt die durch eine autonome Störung oder eine autonome Neuropathie verursachte Veränderung im 24h-Tagesprofil. Wie ersichtlich kommt es nicht nur während des Tages zu massiven Blutdruckschwankungen, systolisch zwischen 100 und 170 mmHg, sondern auch in den Nachtstunden zu einer massiven Blutdruckerhöhung, bekannt als „Reverse Dipping“. Um die supine Hypertonie zu bekämpfen, wird die abendliche Verabreichung eines zentralen Sympathikolytikums empfohlen [7]. Itrium® ist wegen der geringeren Nebenwirkungen gegenüber Clonidin der Vorzug zu geben.

Alle konventionellen Antihypertensiva, wie ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Kalziumantagonisten, Betablocker, können meiner Erfahrung nach die Akutregulation des Blutdrucks kompromittieren. Die Sekretion von Angiotensin II, vermittelt durch das sympathische Nervensystem, ist ein wichtiger Bestandteil der durch Orthostase ausgelösten Vasokonstriktion, die dann über „receptor operated channels“ (ROCs) die Kontraktion der glatten Gefäßmuskeln bewirkt. Diese wird aber auch durch Kalziumantagonisten gehemmt. Saliuretika sind für die Aufrechterhaltung des extrazellulären Volumens wichtig, so dass diese prinzipiell die orthostatische Toleranz gefährden können. Auch die chronotrope Antwort des Herzens nach Aktivie-

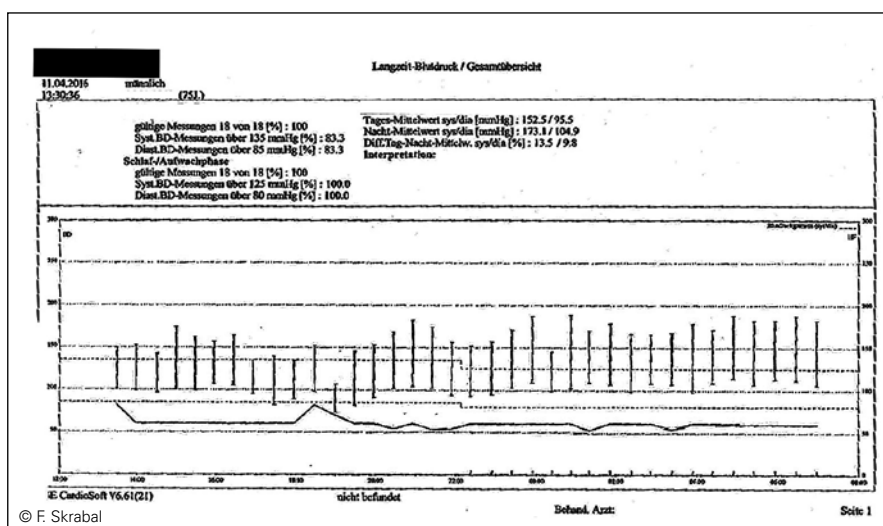


Abbildung 5: „Reverse Dipping“, also erhöhte Blutdruckwerte während der Nacht bei einem Patienten mit autonomer Störung. Zusätzlich werden untertags auch orthostatisch oder durch Nahrungsaufnahme ausgelöste Blutdruckabfälle beobachtet. Nahrungsaufnahme führt zur Vasodilatation im Splanchnicus-Bereich, welche nicht durch periphere Vaskonstriktion abgefangen werden können.

rung des Barorezeptors ist ein wichtiger Bestandteil des Reflexbogens, welche durch Betarezeptorenblocker geringer ausfällt. Alpha-Blocker und auch kombinierte Alpha-/Betablocker sind die hauptsächlichen Gefährdungen beim älteren Menschen und sollten nach Möglichkeit unbedingt vermieden werden, um Synkopen und Stürze zu vermeiden. Stürze mit dadurch verursachter Schenkelhalsfraktur stellen häufig die Todesursache von älteren Menschen dar [5].

Abbildung 6 zeigt den Anstieg der renalen sympathischen Aktivität nach induzierter Blutdruckänderung und damit die Intaktheit des Barorezeptor-Reflexbogens unter dem klassischen zentralen Antihypertensivum Rilmenidin [6]. Wie ersichtlich bleibt der Barorezeptor-Reflexbogen intakt und wird nur auf ein niedrigeres Blutdruckniveau hin verschoben. Damit bleibt der sympathische Outflow aus der Medulla oblongata als Folge einer Barorezeptoraktivierung erhalten. Aus all diesen Gründen stellen nach meiner Meinung zentrale wirksame Antihypertensiva eine besonders günstige Therapie dar. Nicht nur, dass sie die Nierenfunktion des älteren Patienten nicht verschlechtern, reduzieren sie den Blutdruck im Liegen und im Stehen in identer Weise.

Abbildung 7 zeigt das Blutdruckverhalten unter einem klassischen zentral wirksamen Antihypertensivum. Wie ersichtlich wird der Blutdruck im Liegen und Stehen in identer Weise gesenkt, zumindest wenn keine autonome Störung

vorliegt. Bekanntlich ist in kontrollierten, randomisierten Studien Rilmenidin auch gleich gut wirksam wie Betablocker [2], Kalziumantagonisten [3] oder ACE-Hemmer [4] in Monotherapie.

Zusätzlich zur Verabreichung von Rilmenidin lohnt es sich in schweren Fällen, zusätzlich ein ca. 6 bis 8 Stunden wirksames Depot-Nitroglycerin zu ver-

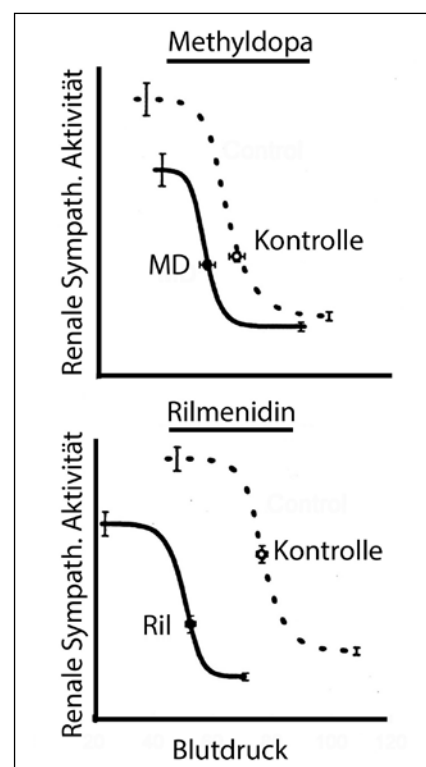


Abbildung 6: Renale sympathische Aktivität in Abhängigkeit vom Blutdruck, unbehandelt und nach Applikation von Rilmenidin in die rostrale ventrolaterale Medulla bei Versuchstieren (mod. aus [6]). Der Reflexbogen bleibt intakt und ist nur zu niedrigeren Blutdruckwerten hin verschoben.

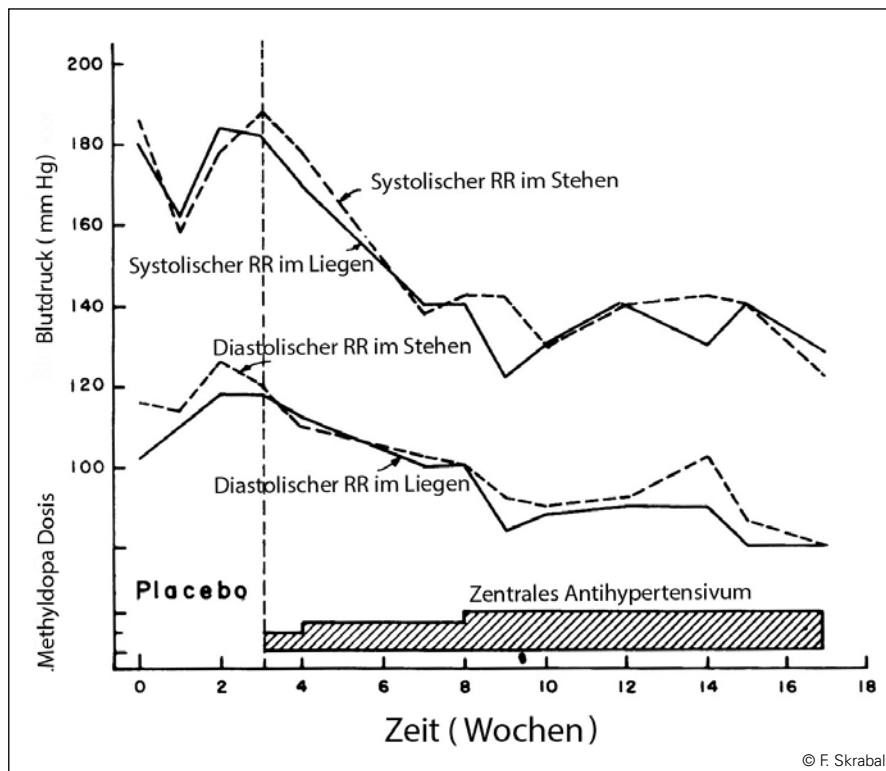


Abbildung 7: Blutdruckverhalten eines Patienten unter Verabreichung eines zentralen Antihypertensivums (ZAH). Der Blutdruck wird im Stehen und Liegen unter dieser Medikation in identer Weise gesenkt. Begünstigung von Orthostase wird nicht beobachtet.

abreichen [8], dessen Wirkung am Morgen abgeklungen ist. Mit all diesen Maßnahmen gelingt es zwar nicht, die Feinregulation des Blutdrucks völlig auszugleichen, aber eine Besserung der Symptome ist damit möglich.

Um die Flüssigkeitsverschiebung untertags weiter zu verringern, empfiehlt sich auch das Anlegen von festen Stützstrümpfen unmittelbar am Morgen und das Trinken von 250 ml einer hypotonen Flüssigkeit (Wasser). Um die postprandiale Vasodilatation zu vermeiden, empfiehlt sich außerdem die Einnahme von häufigen kleinen Mahlzeiten.

Bei den erwähnten Störungen bzw. Erkrankungen (siehe Tab. 1) handelt es sich keinesfalls um Raritäten, sondern diese werden im höheren Alter sehr häufig beobachtet. Bei diesen Fällen ist das übliche therapeutische Konzept, wie es beim unkomplizierten Hypertoner angewendet wird, durch die hier geschilderten Maßnahmen zu ergänzen bzw. zu ersetzen. Es gibt wenige kontrollierte Studien und Fallberichte für die Anwendung von zentralen Antihypertensiva bei autonomen Störungen. Auch wenn diese Berichte das Therapiekonzept untermauern, sind größere randomisierte Studien bei der Häufig-

keit dieses Krankheitsbildes im höheren Lebensalter unbedingt erforderlich.

Literatur:

1. Novak L et al. Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertension* 2005; 18: 1470–5.
2. Dallachio M et al. [Rilmenidine, a new antihypertensive agent in the first line treatment of essential arterial hypertension. Multicenter double-blind study versus atenolol]. *Presse Med* 1991; 20: 1265–71.
3. De Luca N et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J. Hypertension* 2000; 18: 1515–22.
4. Fiorentini C et al. [Multicenter, double-blind study comparing rilmenidine 1 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in 244 patients]. *Arch Mal Coeur* 1989; 82 (5): 34–46.
5. Katsoulis M et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *J Intern Med* 2017; 281: 300–10.
6. Mayorov DN et al. Influence of rostral ventrolateral medulla on renal sympathetic baroreflex in conscious rabbits. *Am J Physiol* 2001; 280: R577–R587.
7. Shibao C et al. Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure. *Hypertension* 2006; 47: 522–6.
8. Shibao C et al. Management of hypertension in the setting of autonomic dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8: 105–9.

Fachkurzinformation siehe Seite 26



Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Falko Skrabal
Institut für Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Medizin
A8043 Graz, Mariatroster Straße 67
E-mail: office@icmed.at

Pharma-News

Ramipril/Amlodipin Genericon – „green box“

1. Kombination aus Ramipril + Amlodipin von Genericon!

Ramipril/Amlodipin Genericon – die Kombination aus den bewährten Wirkstoffen Ramipril + Amlodipin – ist für Sie immer aktuell aus der „green box“ verschreibbar. Ramipril/Amlodipin Genericon überzeugt durch einen unglaublich günstigen Preis und praktische Produktvorteile: So stellt Ihnen Genericon das 1. Kombinationspräparat Österreichs aus Ramipril + Amlodipin zur Verfügung – in 5 Dosierungen!

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

Nützliche Produkteigenschaften von Ramipril/Amlodipin Genericon, wie

- der einfache Produktname (Wirkstoff + Genericon),
- die farbkodierten Packungen entsprechend unterschiedlicher Dosierungen,
- die echte „24 h-Wirkung“ 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.

Denken Sie an Ramipril /Amlodipin Genericon!

Fachkurzinformation untenstehend



Weitere Informationen:

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

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag

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 chend eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ramipril, ropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen mpiril/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Anres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Andenen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. **bei** Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden. **In Bezug auf Amlodipin:** Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

2017_04_RamiprilAmlodipin_PR_01_01

2017-01-RamiprilAmlodipin_PR_01

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/hypertonie

boso medicus exclusive

Automatisierte Dreifachmessung
mit Mittelwertanzeige



SO INDIVIDUELL WIE DIE GESUNDHEIT.

boso medicus exclusive lässt sich auf die persönlichen Bedürfnisse einstellen, bietet zahlreiche Statistikfunktionen für eine optimale Beurteilung der Blutdruckwerte und ist besonders empfohlen bei erhöhter Blutdruckvariabilität. Überzeugend in jeder Beziehung: das elegante Design, die hochwertige Verarbeitung und ein Funktionsumfang, der keine Wünsche offen lässt. Und das alles so einfach und benutzerfreundlich, wie Sie und Ihre Patienten es von boso gewohnt sind: Die große Anzeige und die zuschaltbare Sprachausgabe machen die Blutdruckmessung besonders einfach und komfortabel – nicht nur für ältere oder sehbehinderte Menschen.

Vertrauen Sie dabei auf die Präzision und Qualität von boso: die Marke, auf die sich auch 96 % aller deutschen Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten in der Praxis verlassen (API-Studie der GfK 01/2016).

BOSCH + SOHN GMBH U. CO. KG | ZWEIGNIEDERLASSUNG ÖSTERREICH
Millennium Tower | Handelskai 94–96 / 20. OG | 1200 Wien
T + 43 (0) 1 240 27 580 | F + 43 (0) 1 240 27 581 | E zentrale@boso.at | www.boso.at

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