

# Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

## **Tabelle 1:** Klinische Hinweise auf neurogene Hypertonie

Adipositas  
Obstruktive Schlafapnoe  
Alkoholismus  
Akute und chronische Angstzustände  
Sinustachykardie  
Anfallsweise Hypertonie

## **Bluthochdrucktherapie 2018: Generika oder Originalsubstanzen – Quo vadis?**

P. Grüner, M. Pichler

## **Antihypertensiva & Krebs**

R. R. Wenzel, G. Mayer

## **Die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese und Behandlung der arteriellen Hypertonie**

T. Weber



## **Endokrine Hypertonie**

S. Pilz, V. Theiler-Schwetz, M. Pandis, C. Trummer

## **RUBRIKEN**

**Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**

**Aktuelles**

**Pharma-News**

**Medizintechnik**

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)

Indexed in EMBASE/Scopus

Einfach  
entspannt –  
eine gute  
Kombination.



GENERICON



2019\_07\_Kombinationspräparate\_I\_JH\_01

**LisAm<sup>®</sup>**  
Lisinopril und Amlodipin

**CandAm<sup>®</sup>**  
Candesartan und Amlodipin

**Ramipril/Amlodipin Genericon**  
Ramipril und Amlodipin

- 3 Editorial**  
T. Weber
- 4 Bluthochdrucktherapie 2018: Generika oder Originalsubstanzen – Quo vadis?**  
P. Grüner, M. Pichler
- 8 Antihypertensiva & Krebs**  
R. R. Wenzel, G. Mayer
- 18 Die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese und Behandlung der arteriellen Hypertonie**  
T. Weber
- 25 Endokrine Hypertonie**  
S. Pilz, V. Theiler-Schwetz, M. Pandis, C. Trummer



## Rubriken

- 34 Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**
- Aktuelles
- 36 Blutdruck und Schlaf unter Kontrolle**
- 37 Pharma-News**
- 39 Medizintechnik**

**Titelbild:** Klinische Hinweise auf neurogene Hypertonie. Aus T. Weber, Die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese und Behandlung der arteriellen Hypertonie. Tab. 1, S. 19

## Impressum

**Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**  
[www.hochdruckliga.at](http://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, Linzerstraße 177A/21  
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810  
Internet: [www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)

**Layout:** Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

**Druck:** Schwechater Druckerei – Seyss GmbH,  
A-2320 Schwechat, Hauptplatz 8

**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 leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

# Candeblo<sup>®</sup> (plus)

Candesartan Cilexetil (+ Hydrochlorothiazid)

Referenzprodukt: Blopess<sup>®</sup> (plus)

**Einziges LAKTOSEFREIES Candesartan<sup>1</sup>**



## Alle verfügbaren Wirkstärken

**TEILBAR<sup>3</sup>**

### Candeblo<sup>®</sup>

8 mg  
16 mg  
32 mg

### Candeblo<sup>®</sup> plus

8 mg/12,5 mg  
16 mg/12,5 mg  
32 mg/12,5 mg  
32 mg/25 mg



Doz. Dr. Thomas Weber

Liebe Leserinnen und Leser!

In den vergangenen Monaten war die medikamentöse Behandlung des Bluthochdrucks in der Ärzteschaft – mehr noch in Laienkreisen – doppelt unter Druck: einerseits durch den Rückruf von generischen Valsartan-Präparaten, die in der chinesischen Firma Zhejiang-Huahai Pharmaceuticals erzeugt wurden und die potentiell krebserregendes NDMA (Nitrosodimethylamin) enthielten, andererseits durch die Publikation zweier pharmako-epidemiologischer Studien aus Skandinavien, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der langjährigen Einnahme von Hydrochlorothiazid und dem Auftreten von nicht-melanozytärem Hautkrebs (sowie Lippenkrebs) hinwiesen. Beides ist grundsätzlich ernstzunehmen.

**Peter Grüner** und **Max Pichler** haben ihre spannende und lehrreiche Pro- und Kontra-Generika-Debatte von der letzten Jahrestagung der ÖGH für die vorliegende Ausgabe des Journals zusammengefasst. Dem Thema Antihypertensiva und Krebs widmen sich **René R. Wenzel** und **Gert Mayer** in einem ausführlichen Übersichtsartikel, der in einigen praktischen Empfehlungen für Patienten, die HCT einnehmen, mündet.

**Stefan Pilz, Verena Theiler-Schwetz, Marlene Pandis und Christian Trummer** von der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz geben einen wissenschaftlich fundierten und praxisbezogenen Überblick über alle Facetten der endokrinen Hypertonie, der schon einen Ausblick auf den im Herbst erscheinenden Blutdruckkonsens Österreich 2019 erlaubt.

Der DFP-Artikel von **Thomas Weber** (Lecture Board: Johann Auer, Robert Zweiker) zur Rolle des sympathischen Nervensystems bei Hypertonie ist ein Bekenntnis des Journals zur ärztlichen Fortbildung. Weitere DFP-Artikel in den kommenden Ausgaben sind geplant.

Ich wünsche Ihnen eine spannende und anregende Lektüre

Ihr  
Thomas Weber

## Editorial Board 2019:

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 Pavlek, 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

## Fachkurzinformation zur Titelflappe

**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 einem 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 m<sup>2</sup>) kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer und Kalziumkanalblocker. ATC-Code: C09BB06 **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** FERRER INTERNACIONAL S.A., Gran Vía de Carlos III, 94, 08028 – Barcelona (Spanien). **Stand der Information:** Februar 2016 **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.**



# Bluthochdrucktherapie 2018: Generika oder Originalsubstanzen – Quo vadis?

Exzerpt einer Pro-Contra-Diskussion beim gemeinsamen Kongress der Österreichischen Gesellschaften für Hypertensiologie und Nephrologie, 4. bis 6. Oktober 2018, Dornbirn

P. Grüner<sup>1</sup>, M. Pichler<sup>2</sup>

**Kurzfassung:** Alle heute am Markt befindlichen Antihypertensiva waren nach ihrer Markteinführung „Blockbuster“. Die Entwicklung wie auch der „market access“ neuer Präparate ist u.a. auch finanziell aufwendig. Während des Patentschutzes kann das investierte Geld exklusiv in Gewinn umgesetzt werden. Nach dem Patentablauf können weitere pharmazeutische Unternehmen in Herstellung und Vertrieb einsteigen; sofern die Arzneimittel auf Kosten der Sozialversicherung erstattet werden, kommen dann die im ASVG geregelten Preisabschläge zur Anwendung.

Originatoren mussten in RCTs ihre Wirksamkeit beweisen. Generika müssen ihre Bioäquivalenz dazu mittels AUC nachweisen. Die Wirksamkeit der Antihypertensiva besteht primär in ihrem blutdrucksenkenden Effekt. Metaanalysen und RCTs wie CONVINCe und INVEST konnten die Äquivalenz in Bezug auf Blutdrucksenkung wie auch andere Endpunkte (Schlaganfall, Herzinsuffizienz, KHK) zeigen. Ebenso versichern AGES, BM und HVB die Sicherheit der Generika.

Ein häufiger Wechsel der Generika senkt die Therapieadhärenz. Davon zu trennen ist die durch den Rückruf von unterschiedlichen Valsartanen hervorgerufene Qualitätsdiskussion von Generika. Trotz der korrekten Meldung über einen abgeänderten Produktionsablauf eines chinesischen Generikaherstellers vergingen 6 Jahre, bis bemerkt wurde, dass dadurch potentiell kanzerogene Substanzen mitsynthetisiert und mitverpackt wurden. Die Problematik liegt also daran, dass aufgestellte Qualitätskriterien nicht ausreichend eingehalten werden. Besonders in Schwellenländern scheint das Bewusstsein für ausreichende Qualitätskontrollen nicht ausreichend entwickelt zu sein.

Andererseits öffnen die rezenten ESH & ESC-Leitlinien Generikaherstellern über antihypertensive Mehrfachkombinationen einen neuen Markt, wie auch die üblicherweise modernere Galenik und Preisvorteile auch aus Patientensicht Generika vorteilhaft machen. Um deren weitere Verwendung gefahrlos sicherzustellen, muss das Qualitätsbewusstsein ent-

sprechend hoch entwickelt sein. Hier zeigt sich ein Ost-West-Gefälle.

Wesentlich ist auch eine Preisdiskussion zu führen. Rezent ist das günstigste Valsartan generikum so wie der Originator in Irland hergestellt worden und gesundheitlich unbedenklich, während das teuerste aus China kam: Das Motiv ist offensichtlich die Gewinnmaximierung. Auf der anderen Seite muss auch klar festgehalten werden dass ein Preis zu niedrig sein kann, um eben genau diesen Qualitätsanforderungen zu entsprechen. Kostengünstige Verordnungen zu einem Zeitpunkt, an dem die Entwicklung der innovativen Substanz schon wieder hereingewirtschaftet wurde, verschaffen dem Kostenträger Spielraum für andere Innovationen – und hier gilt es in anderen Feldern Medikamentenkosten von bis zu € 15.000,- pro Woche und Patient zu finanzieren.

**Schlüsselwörter:** Qualitätskontrolle bei der Medikamentenherstellung, Valsartanrückruf, Kostenallokation

**Abstract: Modern Antihypertensive therapy: Generics or original substances. Quo vadis? Excerpt of a pro-con discussion at the Annual Meeting of the Austrian Society of Hypertension and the Austrian Society of Nephrology.** All present antihypertensive drugs are available as generic formulations, at much lower prizes than their branded predecessors which were blockbusters in their beginnings.

Generic drug manufacturers must demonstrate that their product is bioequivalent to the innovator drug product. Bioequivalency is demonstrated by measuring the drug's plasma concentration vs time curve (AUC) in 24–36 healthy volunteers.

Metaanalysis and large RCT (CONVINCe, INVEST) which evaluated both innovator and generic formulations provide compelling evidence that blood pressure lowering and cardiovascular outcome are similar regardless of drug status.

Patients' adherence to and persistence with therapy may be negatively influenced by switching generic drugs for cost containment purposes.

The discussion about the quality and similarity of generic antihypertensive drugs to brand name drugs has to be differentiated from the recent scandal involving the recall of valsartan medications manufactured in China. The recall was due to an impurity – N-nitrosodimethylamine (NDMA) – which is classified as probable human carcinogen. In 2012 the Chinese manufacturer had notified the EMA about a change in its manufacturing processes of valsartan that are believed to have produced NDMA as a side product. However it lasted six years until the impurity was detected! In assessing the situation of manufacturing pharmaceutical companies in Asia the problem is not a lack of regulation but rather a lack of adequate and rigorous control of quality.

The recent ESH/ESC guidelines on hypertension open a new market place for fixed combination antihypertensive pills of generic pharmacy industry. New galenic patterns and better prizes are the advantages of these drugs. In addition to the economic perspective of cost containment with generic drugs produced in Asia great attention has to be drawn by the regulators to a rigorous quality control in the manufacturing process.

Furthermore the ongoing prize dumping of generic antihypertensive drugs without setting of a lower limit has to be criticized. It has to be questioned if this kind of lowest prize policy allows an adequate quality in the production process and a reliable patient's safety of the formulation. In Austria recently the lowest prized valsartan was actually manufactured in Ireland (free of NDMA) while the most expensive valsartan product came from China. This may one lead to the assumption that for some drug companies their principle priority is just to maximize their profit. **J Hyperton 2019; 23 (1): 4–7.**

**Keywords:** quality control in drug production, recall of valsartan, cost allocation

Eingelangt am 15.11. 2018, angenommen am 17.12.2018

Aus der <sup>1</sup>Salzburger Gebietskrankenkasse und dem <sup>2</sup>Ambulatorium Nord, Salzburg

**Korrespondenzadressen:** Dr. Peter Grüner MBA, Facharzt für Innere Medizin u. Kardiologie, Hochdruckdiplom, Leitender Arzt der SGKK, A-5020 Salzburg, Engelbert-Weiß-Weg 10, E-mail: peter.gruener@sgkk.at

Univ.-Prof. Dr. Max Pichler, Ambulatorium Nord, A-5020 Salzburg, Carl-Zuckmayer-Straße 1, E-mail: prof.pichler@gmail.com

## ■ 1. Teil: Originalsubstanzen in der Hochdrucktherapie

### M. Pichler

Vor dem Hintergrund des Valsartan-Skandals, den undurchschaubaren Problemen bei der Herstellung von Arzneimitteln in Niedriglohn-Ländern und der nachgewiesenen Verunreinigung mit potentiell kanzerogenen Substanzen tauchte neuerlich die Frage des Stellenwertes von Originalsubstanzen versus Generika auf [1–8].

In der Hypertensiologie sind alle Substanzgruppen, welche in den Guidelines die Therapie der ersten oder zweiten Wahl darstellen, ehemalige „Blockbuster“ (Diuretika, Beta-Blocker, Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmer und ARBs), die heute nach Ablauf des Patentschutzes für Originalpräparate (durchschnittlich zehn Jahre nach Erstzulassung in der EU) durch Generika ersetzt wurden. Neue Antihypertensiva sind nicht in der „Pipeline“. Der Grund dafür liegt u.a. darin, dass bei der Hypertoniebehandlung in erster Linie die Blutdrucksenkung *per se* unabhängig vom Arzneimittel das Hauptziel ist. Heute boomt die Entwicklung neuer Substanzen und damit Biologika in der Onkologie und bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, während Entwicklungen auf dem Herzkreislauf-Sektor auf den 4. Platz zurückgefallen sind.

Originalpräparate, Originatoren oder Referenzarzneimittel sind innovative Arzneimittel, welche in einem langen Entwicklungsprozess unter Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) geprüft wurden. Der Zulassungsprozess (EMA/FDA) ist aufwendig und ebenso wie das Marketing kostspielig. Wirksamkeit/Effizienz und Sicherheit sind gut untermauert und so werden diese Substanzen auch als Referenzarzneimittel herangezogen. Während der Phase des Patentschutzes (Monopolstellung) haben Originalpräparate einen hohen Preis, der dann mit Einführung der Generika reduziert bzw. gleichgeschaltet wird.

Generika gibt es seit 100 Jahren, so war 1917 der Patentablauf von Aspirin der Firma Bayer Ausgangspunkt eines Streites. 1984 wurde in den USA mit dem „Waxman-Hatch Act“ der Bioäquivalenznachweis (Generikum vs. Referenzarzneimittel) als verpflichtend, aber ausreichend für die Zulassung eingeführt [9].

Mit Auslaufen der Patente der Blockbuster wurde die Herstellung von Generika besonders aktuell und attraktiv, führte zu zahlreichen neuen Firmengründungen und ebenso gründeten Pharmafirmen nunmehr eigene Generikaniederlassungen. Bei den Generika fällt der gewaltige Entwicklungsaufwand im Vergleich zum Originator weg, es sind keine RCTs notwendig, die Herstellung ist günstig und der Marketingaufwand ist gering. Daraus resultiert eine deutliche Preisreduktion der Arzneimittel in Generikaform (laut IMS Health Report > 50 %).

Das beträchtliche Einsparungspotential durch Generika wurde von staatlicher Seite und den Kostenträgern erkannt, die in weiterer Folge andauernden Druck auf die Firmen zum weiteren Preisnachlass in Form von Rabattverträgen bzw. Dumping ausübten und zudem versuchten, das Verschreibungsverhalten der Ärzteschaft mit Forcierung der Generika (sog. ökonomische Verschreibungsweise von Heilmitteln, RöV bzw. in ande-

ren Länder auch die sog. „aut idem-Regelung“) zu beeinflussen [10–12]. Dieser Druck der Kostenträger trug wesentlich dazu bei, dass die untereinander konkurrierenden Hersteller umso mehr versuchen mussten, durch Auslagerung der Produktion in Niedriglohnländer wie Indien oder China dem Kostendruck entgegenzusteuern.

Anfangs herrschte nicht nur bei Laien, sondern auch bei Ärzten Skepsis und Ängste, dass die Generika weniger wirksam, von schlechterer Qualität und weniger gut verträglich als Originalarzneimittel seien. Diese Skepsis ließ sich in weiterer Folge wissenschaftlich nicht objektivieren.

Eine wesentliche Frage ist, ob die Wirkung/Effizienz des Generikums gleich wie die des Referenzarzneimittels (Originator) ist. Dazu ist hervorzuheben, dass der Wirkstoff derselbe ist, während Hilfsstoffe (Füllstoffe, Farbe, Emulgatoren) und auch der Herstellungsprozess unterschiedlich sind. Für die Zulassung eines Generikums ist es nötig, dass die Bioäquivalenz des Generikums im Vergleich zum Originator nachgewiesen werden muss (AUC = Fläche unter der Plasma Konzentrations-Zeitkurve) und damit aus Sicht der Arzneimittelbehörden dem neu zugelassenen Generikum die gleiche Wirksamkeit zugesprochen wird [13]. Eine gewisse Ausnahme stellen Arzneimittel mit einer schmalen therapeutischen Breite („Critical dose medication“) dar, wie Cyclosporin und Tacrolimus bei Transplantierten, Antiepileptika und bestimmte Psychopharmaka oder Antiarrhythmika [14, 15].

In der Hochdruckbehandlung ist die Effizienz der Blutdrucksenkung und auch der Outcome nach Originatoren bzw. Generika vergleichbar und in Metaanalysen und zum Teil in RCTs (CONVINCE, INVEST) untermauert [16–23]. Antihypertensiva verringern signifikant und in vergleichbarer Weise die Sterblichkeit bei Hochdruckpatienten, bei Schlaganfällen, Herzinsuffizienz oder koronarer Herzerkrankung – unabhängig davon, welcher antihypertensive Wirkstoff eingesetzt wurde und ob es sich um einen Erstanbieter (Originator) oder ein Generikum handelt.

Bezüglich der Compliance/Adhärenz zeigt sich, dass ein häufiger Wechsel von Generikum zu Generikum („nur das Preisgünstigste“), ebenso wie das veränderte Aussehen (Farbe) der Tabletten zu einer Verunsicherung der Patienten und Verschlechterung der Compliance führt (bis zu 50 % Anstieg des Risikos der Non-Compliance) [24–26].

In Broschüren der AGES-Medizinmarktaufsicht, wie des Hauptverbandes der SV und des BM für Gesundheit wird versichert, dass Generika sichere, wirksame und preisgünstige Alternativen zu seit langem im Handel befindlichen Arzneimitteln mit bekannten und ausführlich erprobten Wirkstoffen darstellen [11, 12]. Dem gegenüber zeigen die beunruhigende Entwicklung und Berichterstattung der letzten Monate, dass die Arzneimittelsicherheit nicht durchgehend gewährleistet ist und eine Achillesferse darstellt. Die Verlagerung von Produktion und Herstellung der Wirkstoffe in Billiglohn-Länder (Indien, China) macht den Herstellungsprozess schwer überschaubar und nur schwer kontrollierbar. Auch für Pharmafirmen, welche den Wirkstoff aus jenen Ländern beziehen, sind nicht alle Schritte der Herstellung und Informationen *per se*

einsehbar, die für das Zulassungsverfahren gefordert werden. Auf den Arznei-Packungen ist nicht erkennbar, woher der Wirkstoff kommt.

#### 2018 Valsartan-Rückruf

Die chinesische Firma Zhejiang-Huahai Pharmaceuticals hatte 2012 (!) der Europäischen Aufsichtsbehörde (EDQM) gemäß den rechtlichen Bestimmungen gemeldet, den Wirkstoff Valsartan nach einem geänderten Verfahren zu produzieren und dafür ein gültiges Zertifikat (CEP = Certificate of Suitability) erhalten. Die Experten des EDQM hatten auf Grund der Unterlagen keinen Verdacht geschöpft, eine Verunreinigung auf NDMA(Nitrosodimethylamin) wurde nicht geprüft und erst 2018 entdeckt [1–3]. Chemiker zeigten auf, dass ein wichtiger Schritt in der Valsartan-Synthese optimiert wurde, bei dem es unter Verwendung eines Lösungsmittels (NN-Dimethylformamid-DMF) und Anwesenheit von  $\text{NaNO}_2$  zu einer NDMA-Bildung kommen kann. Für diesen Syntheseweg hätte die Analytik angepasst werden müssen, da die problematische Verunreinigung auf Grund der bekannten Reaktivitäten der verwendeten Reagenzien vorhersehbar gewesen sei [27–31].

Der Valsartan-Rückruf ist besorgniserregend, weil er zeigt, wie existierende Maßnahmen der Qualitätskontrolle und Arzneimittelsicherheit mitunter nicht funktionieren. Wünschenswert wäre eine Rückverlagerung der Produktion von Arzneimitteln in die EU und damit ein besser überschaubarer und regulierter Herstellungsprozess, sowie auf der Arznei-Packung eine detaillierte Kennzeichnung zur Herkunft, sodass eine besser fundierte individuelle Entscheidung bei der Wahl des Arzneimittels gewährleistet wird.

#### Zusammenfassung

Original-/Referenzsubstanzen haben einen langen und teuren Entwicklungsweg. Ihre Wirkung, das Nebenwirkungsprofil und die Sicherheit ist über die Entwicklungsjahre und RCTs etabliert und verlässlich.

Generika sind in der Hypertoniebehandlung in ihrer Wirkung vergleichbar zu den Referenzsubstanzen, messbar an der Blutdrucksenkung und nachgewiesen in Metaanalysen wie auch teilweise RCTs.

Wirkstoffe und Zusatzstoffe, welche in Schwellenländern hergestellt werden, stellen ein potentiellies Qualitäts-/Sicherheitsrisiko dar. Hier müssen bessere Maßnahmen zur Schließung von Lücken erfolgen, strenge Auflagen auch für Firmen im Ausland erfolgen, welche rigoros kontrolliert werden müssen. Letzendlich wäre eine Rückverlagerung der Wirkstoffherstellung in die EU wahrscheinlich teurer für die Hersteller und Kostenträger, aber auch sicherer für die Patienten.

## ■ 2. Teil: Generika in der Bluthochdrucktherapie

### P. Grüner

Kann man heute noch ohne Generika Bluthochdruck behandeln? Im Spannungsfeld der Rezeptgebühren und Rückerstattungen – sowohl Generika als auch Originatoren befinden sich z. T. schon weit unter der Rezeptgebühr – ist der Patient

Schiedsrichter und entscheidet oft für die kostengünstigere und teilbare Alternative. Die von der Sozialversicherung geführte Argumentation – das Einsparungspotential wird für den Einsatz innovativer, aber auch hochpreisiger Medikamente benötigt – trifft für die Hypertonie nicht zu. In diesem Feld ergeben sich wenig Hinweise für Neuigkeiten, sehr wohl aber im Feld der Immunologie und Onkologie. Hier ist aber mit Monatstherapiekosten pro Patient zwischen € 700 und € 7.000 zu rechnen, bei der Enzyersatztherapie sogar bis € 15.000 pro Woche!

Was eindeutig im Medikamenten-Portfolio des engagierten Bluthochdrucktherapeuten fehlt, ist eine bunte Auswahl an medikamentösen Dreifachkombinationen, wie sie auch die aktuellen ESH & ESC-Leitlinien empfehlen. Nach Maßgabe der Patente sind hier der Kreativität findiger Produzenten kaum Grenzen gesetzt, zuletzt wurde auch ein Analogon zur „Pill“ in die Erstattung aufgenommen.

Warum der transparente Zeitpunkt des Patentablaufs zusammen mit dem Markteintritt der Generika regelmäßig als Naturkatastrophe zelebriert wird, dürfte seine Begründung in der Marketingstrategie der Originatoren haben. Klar ist jedoch eine dafür eindeutige gesetzliche Regelung im ASVG, die für alle gültig ist, die weiterhin erstattet werden wollen. Eine Abweichung davon hat den gleichen Stellenwert wie eine Tempoüberschreitung im Straßenverkehr: Nicht die, die sich an Gesetze halten, sondern die, welche sie verletzen, sind die Strolche! Hier gibt es auch keinen Platz für „Robin Hood“.

Die gesetzlichen Rahmenbedingungen regeln auch die Qualitätskriterien. Im Zusammenhang mit dem rezenten Valsartanskandal, der ja Anlass für diese Gegenüberstellung ist, muss festgehalten werden, dass diese sicherlich ausreichend sind, würden sie auch auf deren Einhaltung hin kontrolliert werden. Was fehlt, ist ein undurchlässiger Prüfplan. Bei Betrachtung der aktuellen Chargenrückrufe stellt man eine hohe Präsenz westlicher Hersteller fest. Berichten der EMA aus 2016 & 2017 ist zu entnehmen, dass das rasche Wachstum des Arzneimittel-sektors in China nicht von einer ähnlichen Entwicklung des regulatorischen Rahmens begleitet war und offensichtliche Verunreinigungen ignoriert oder Messausschläge des Spektrometers als „Geisterspitzen“ bewertet wurden. Fernöstliche Hersteller sind seltener bei Chargenrückrufen vertreten, was ein Indikator für deren Qualitätsdenken sein kann.

Die Frage, ob es einen zu hohen Preis für ein Medikament gibt, ist aus der Public Health-Perspektive eindeutig mit „Ja“ zu beantworten. Wenn aber eine Schachtel Schmerztabletten gleich teuer wie ein Liter Treibstoff, ein Liter Milch oder ein halbes Kilo Nudeln ist – die Maßnahmen der Qualitätssicherung, der Ausbildung des Produktions- und Vertriebspersonal verursachen aber unterschiedliche Kosten –, so muss auch die Frage, ob es einen zu niedrigen Preis für ein Medikament gibt, mit einem warnenden „Ja“ beantwortet werden (Quersubventionen verstärken dieses Zerrbild weiter).

Die Bewältigung des Dieselabgasmessungs-Skandals oder der Umgang mit dem Wissen um den Zustand der rezent eingestürzten Autobahnbrücke in Genua lässt uns ignorant dastehen; die Ablehnung von monatlichen statt jährlichen



Trinkwasserbrunnenüberprüfungen schürt hingegen Vorbehalte gegen häufigere Qualitätskontrollen. Letztendlich soll das Bewusstsein, Regeln aufzustellen, ohne diese zu prüfen, hinterfragt werden: Eine weitere Verlagerung der Wirkstoffproduktion in Länder mit weniger entwickeltem Bewusstsein für Qualitätsproduktion und durchlässigen Prüfplänen ist ärztlich abzulehnen. Bei Betrachtung der mit potentiell kanzerogenen Substanzen verunreinigten Valsartangenerika fällt aber auf, dass das preisgünstigste Produkt nitrosaminfrei in Irland hergestellt wurde, die aus China stammenden verunreinigten Produkte aber teilweise erheblich teurer waren (Erhebungstag 20.8.2018): Das potentielle Einsparungspotential des Konsumenten wird durch das Bestreben des Herstellers zur Gewinnmaximierung konterkariert.

## Literatur:

- EMA Reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity. 5.7.2018. (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referalls/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group>).
- EMA/526031/2018 Update on review of recalled valsartan medicines. Preliminary assessment of possible risk to patients (2.8.2018).
- Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG): Rückruf von Arzneimitteln mit Wirkstoff Valsartan vom chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical. Sicherheitsinformation erstellt am 5.7.2018.
- <https://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/valsartan-1250/>
- <https://www.basg.gv.at/news-center/news/news-detail/article/rueckruf-von-arzneimittel-mit-wirkstoff-valsartan-vom-chinesischen-hersteller-zhejiang-huahai-pharma/>
- FDA now says potential carcinogen may have been in recalled Valsartan Medicines for years. <https://www.medscape.com/viewarticle/899361> (13.07.2018)
- Spiegel Online 2018. Valsartan-Skandal. Hunderttausende betroffene Patienten, viele offene Fragen <https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/valsartan-skandal-viel-fragen-um-verunreinigung> (15.08.2018).
- Schimm M. Arzneimittelmarkt immer anfälliger für Fehler und Betrug. Süddeutsche Zeitung, 13.08.2018. <https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/medikamente-impor-te-arzneimittelmarkt-immer-anfaelliger-fuer-fehler-und-betrug-1.4090522>
- Frank RG. The ongoing regulation of generic drugs. N Engl J Med 2007; 357: 1993–6.
- Generika: Hohe Versorgungsqualität zum halben Preis: <https://gesund.co.at/generika-kostenbremse-11975> (zugegriffen 19.08.2018).
- Generika: Wissenschaft oder Werbung – was wirkt wirklich? Soziale Sicherheit 2012: 203–6.
- Generika. State of the Art. Hrsg.: Bundesministerium für Gesundheit, Österreichische Ärztekammer, Österreichischer Generikaverband.
- Tschabitz D, Platzer P, Baumgärtel C, Müller M. Generika: Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Austauschbarkeit. Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 63–9.
- Feucht M, Fruwürth G, Geretsegger Ch, et al. Generika und Originalpräparate in der Psychiatrie. Konsensus Statement- State of the Art 2008. Clinicum Neuropsy 2008; 11: 1–11.
- Rüegg S, Seek M, Meyer K, Krämer K. Einsatz von Antiepileptika-Generika in der Psychiatrie. Schweiz Ärztezeitung 2011; 92: 1909–12.
- Black HR, Elliot J, Grandits G, et al. for the CONVINCe Research Group. Principle results of the Controlled ONset Verapamil INvestigation of cardiovascular

## Relevanz für die Praxis

Der jüngste Valsartanrückruf hat für viel Verunsicherung in Ordinationen und Apotheken gesorgt und eine Diskussion über die Qualitätskontrolle der Medikamente und hier besonders der Generikaproduktion und Qualitätskontrolle in Schwellenländern ausgelöst.

## Interessenkonflikt

Dr. Peter Grüner, MBA, unterliegt dem Code of Conduct der SGKK, dem des HVB der Sozialversicherung wie auch dem der SÄK und hat keinerlei Interessenkonflikt.

Prof. Dr. Max Pichler gibt an, keinen Interessenkonflikt zu haben.

- endpoints (CONVINCE) trial. JAMA 2003; 289: 2073–82.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs. a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). JAMA 2003; 290: 2805–16.
- Cummings DM, Letter AJ, Howard G et al. Generic medications and blood pressure control in diabetic hypertensive subjects: Results from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Diabetes Care 2013; 36: 591–7.
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL et al. Clinical equivalence of generic and brand name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300: 2514.
- Johnston A, Stafylas P, Stergiou GS. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. Br J Clin Pharmacol 2010; 70: 320–34.
- Lichanda Bora, Luo M, Wang H et al. A comparative evaluation of the quality of ten generic telmisartan tablets with the brand. Afr J Pharmacol 2013; 7: 2043–53.
- Cooper-DeHoff Rhonda M, Elliot WJ. Generic drugs for hypertension: Are they really equivalent? Curr Hypertens Rep 2013; 15: 340–5.
- Corrao G, Sorrao D, Merlino L, Mancina G. Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population study. Eur J Clin Invest 2014; 44: 933–9.
- Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. Schizophren Bull 1997; 23: 637–51.
- Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, et al Variation in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of non-adherence. JAMA Intern Med 2013; 173: 202–8.
- Yiannakopoulou E, Papadopoulos JS, Cokkinos DV et al. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005; 12: 234–9.
- Holzgrabe U, Buschmann H. NDMA in Valsartan. Eine Spurensuche. DAZ 2018; 29: 22–6.
- Blasius H. Das Valsartan – CEP. Ein Blick hinter die Kulissen der Wirkstoff-Kontrolle. DAZ 2018; 31: 20–3.
- Sucker-Sket K. Verunreinigtes Valsartan und die Rolle der Behörden. DAZ 2018; 34: 16–8.
- Grunert D. Der Fall Valsartan zeigt die Achillesferse der Branche auf. DAZ 2018; 115: 1477–8.
- Pottgard A, Kristensen KB, Ernst MT, et al. Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study. BMJ 2018; 362: k3851 (doi:10.1136/bmj.k3851).

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35

**Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand der Information:** 08.01.2019. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, 4 rue de Marivaux, 75002 Paris, Frankreich, e-mail: regulatory@neurim.com. **Vertrieb:** Sanova Pharma GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05CH01.

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

CIR\_2019\_002

# Antihypertensiva & Krebs

R. R. Wenzel<sup>1</sup>, G. Mayer<sup>2</sup>

**Kurzfassung:** Seit über 50 Jahren werden in einigen Fall-Kontroll- bzw. Kohortenstudien oder Metaanalysen Assoziationen zwischen einer antihypertensiven Therapie und einem erhöhten Tumorrisiko beschrieben. Trotzdem sind die Ergebnisse der Studien sehr inhomogen und damit fehlt der definitive Beweis für diese Hypothese.

Thiaziddiuretika könnten hier eine Ausnahme darstellen, da eine leicht erhöhte Inzidenz für Nierenzellkarzinome und dermatologische Tumore von mehreren Autoren berichtet wird. Während es für Hauttumore bei hoher kumulativer Dosis auch eine mögliche pathophysiologische Erklärung gibt, fehlt letztere bei Nierentumoren, und es muss zumindest teilweise das Vorliegen eines „indication bias“ (Thiaziddiuretika werden bei chronischen Nierenerkrankungen häufiger eingesetzt und bei diesen ist das Risiko für ein Nierenzellkarzinom *a priori* deutlich erhöht) mit in Betracht gezogen werden.

Die Interpretation der Daten ist auch deshalb so schwierig, weil eine Hypertonie *per se*

mit einer erhöhten Tumorzinidenz assoziiert ist. Selbst wenn eine tatsächliche Beziehung zwischen einer antihypertensiven Therapie und einer (gering) erhöhten Malignominzidenz besteht, muss dies immer in Relation zur deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität einer gut behandelten Hypertonie gesehen werden.

**Schlüsselwörter:** Hypertonie, Antihypertensiva, Malignome, Tumore, Krebs, Thiazid-Diuretika

**Abstract: Antihypertensive therapy & cancer.** For more than 50 years, several case-control-, cohort studies or meta-analyses have described associations between antihypertensive therapy and an increased risk of tumours. Nevertheless, the results of the studies are very inhomogeneous and thus lack definitive proof for this hypothesis. Thiazide-diuretics could be an exception here, as a slight increased incidence

of renal cell carcinoma and dermatological tumours has been reported. While there is also a possible pathophysiological explanation for skin tumours at high cumulative dose, the latter is missing from kidney tumours and must be at least partially explained by the presence of an indication bias (thiazide-diuretics are more commonly used in chronic kidney disease and in these, the risk of renal cell carcinoma is a priori significantly increased). Interpretation of the data is also very difficult because hypertension *per se* is associated with an increased tumour incidence. Even if there is an actual relationship between antihypertensive therapy and a (very moderate) increased risk for malignancy, this must always be seen in relation to the significant reduction in the morbidity and mortality of a well-controlled hypertension. **J Hyperton 2019; 23 (1): 8–17.**

**Keywords:** Hypertension, antihypertensive drugs, malignancy, tumours, cancer, thiazide-diuretics

## ■ Einleitung

Seit fast 50 Jahren gibt es einzelne Publikationen, die auf ein erhöhtes Tumorrisiko bei Patienten unter einer antihypertensiven Therapie hindeuten. Da es sich – wenn überhaupt vorhanden – um eine sehr seltene Nebenwirkung handelt, ist es nicht verwunderlich, dass die meisten Daten aus Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien bzw. Metaanalysen stammen, was *per se* zu methodischen Problemen führen kann. Die folgende Übersicht fasst die aktuelle Studienlage zusammen, bewertet das Studiendesign und das Verhältnis des Risikos zu dem kardiovaskulären Nutzen einer blutdrucksenkenden Therapie in Bezug auf die Morbidität und Mortalität von hypertonen Patienten.

## ■ Übersicht über Publikationen zur Assoziation einer antihypertensiven Therapie und der Inzidenz bzw. Progression von Malignomen (Tabelle 1 – siehe Anhang)

Die ersten Publikationen zu einer Assoziation einer Einnahme von blutdrucksenkenden Substanzen und einem erhöhten Krebsrisiko stammen aus den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts [1, 2]. In den Jahren zwischen 1998 und 2016 haben dann mehrere Fall-Kontroll- bzw. Kohortenstudien und Metaanalysen versucht, diesen Zusammenhang systematisch zu beschreiben [3–14]. Wie in der Tabelle 1 zu sehen, sind die Ergebnisse sehr heterogen.

## Arbeiten zur antihypertensiven Therapie und der Tumorzinidenz im Allgemeinen

Rosenberg et al. zeigen 1988, dass Antihypertensiva mit keinem erhöhten Tumorrisiko mit der Ausnahme des Nierenzellkarzinoms assoziiert sind. Allerdings war die Hypertonie selbst *per se* ein Risikofaktor [3]. Auch in insgesamt 10 weiteren Publikationen findet sich im Wesentlichen kein Zusammenhang [6–10, 13, 14], allerdings wird in zwei Arbeiten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten bestimmter Tumore, wie z. B. des Lungenkarzinoms [10, 11] beschrieben. In der SHEP-Studie fand sich nach 15 Jahren Beobachtungszeit ebenfalls eine erhöhte Malignominzidenz, aber nur bei Patienten mit stärkerer orthostatischer Dysregulation. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass es sich hier um Patienten handelt, die eventuell bereits multimorbid sind oder tumorkrank waren [12].

## Arbeiten zur antihypertensiven Therapie und Inzidenz spezifischer Tumore

Weitere 33 Publikationen haben die Assoziation einer antihypertensiven Therapie mit dem Auftreten bzw. dem Verlauf spezifischer Tumoren untersucht. Hier finden sich folgende Ergebnisse:

- Kolonkarzinom: In einer einzigen Publikation zu diesem Thema ist das Überleben von Normotonikern besser als jenes hypertoner Patienten; bei Letzteren verbessert aber eine antihypertensive (wie auch antidiabetische) Therapie die Prognose [15].
- Hauttumore: Es findet sich ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten von Plattenepithel-Karzinomen, Melanomen und Basaliomen [16–18]. In einer Publikation [18] wird eine Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung bei hoher kumulativer Einnahme beschrieben und im Gegensatz zu vielen anderen Substanzklassen gibt es zumindest auch eine Überlegung zur möglichen Pathophysiologie. Dieser Komplex wird im Manuskript später noch einmal genauer aufgearbeitet.

Eingelangt am 17.04.2019, angenommen nach Review am 03.06. 2019  
Aus der <sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin, Tauernkliniken Zell am See und Mittersill, und <sup>2</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Dozent Dr. René R. Wenzel, Primarius der Abteilung für Innere Medizin, Tauernkliniken GmbH Zell am See & Mittersill, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätskliniken Innsbruck, Graz, Wien und Salzburg, A-5700 Zell am See, Paracelsusstraße 8, E-mail: cheffsekretariat.innere@tauernklinikum.at, www.tauernklinikum.at

- Lippenkarzinom: In einer Publikation beschreiben die Autoren eine erhöhte Inzidenz bei Patienten, die länger als 5 Jahre Hydrochlorothiazidpräparate eingenommen haben. Dieses Risiko bestand auch unter einer Therapie mit Nifedipin und Atenolol [19].
- Lungenkarzinom: Eine Arbeit beschreibt ein leicht erhöhtes Risiko für ein Lungenkarzinom bei Einnahme von ACE-Hemmern im Vergleich zu AT1-Rezeptor-Antagonisten (HR 1,14) oder Thiaziddiuretika (HR 1,06) [20]. Zwei weitere Arbeiten postulieren ein leicht erhöhtes Lungenkarzinomrisiko bei der Einnahme von Kalziumantagonisten (RR 1,15; CI 1,01–1,32 bzw. OR = 1,13; CI = 1,06–1,21) [21, 22].
- Mammakarzinom: Dieser Thematik sind insgesamt 14 Arbeiten nachgegangen. In der Mehrheit finden sich keine Assoziationen [2, 23–28], in einigen Publikationen wird für gewisse Antihypertensiva (Kalziumantagonisten, Beta-blocker, Diuretika) bzw. Subgruppen von Tumoren bzw. bei Patienten mit bestehendem Mammakarzinom ein ungünstiger Effekt auf die Inzidenz oder die Progression der Erkrankung beschrieben [29–34].
- Nierenzellkarzinom: Die Mehrzahl der 6 Arbeiten beschreibt eine signifikante Assoziation mit der Einnahme von Diuretika (OR zwischen 1,4–2,9) [35–40]. Allerdings wurde nicht berücksichtigt, dass die arterielle Hypertonie selbst einen Risikofaktor darstellt und ein „indication bias“ vorliegen kann (Diuretika werden bei Nierenerkrankung häufiger eingesetzt und ein Nierenzellkarzinom tritt bei Nephropathie *per se* häufiger auf) [41].
- Ovarialkarzinom: Es gibt keine Assoziation einer antihypertensiven Therapie mit dem Auftreten eines Ovarialkarzinomes, eine Subanalyse zeigt einen Warnhinweis für Thiaziddiuretika (RR 1,37) [42].
- Prostatakarzinom: In 5 Publikationen findet sich kein eindeutiger Zusammenhang [43–47], in einigen Arbeiten ist das Risiko erhöht, in anderen sogar erniedrigt.
- Urothelkarzinom: In einer Arbeit gibt es kein erhöhtes Auftreten bei Einnahme von Antihypertensiva [48].

Ein wesentliches Ergebnis der obigen Studien ist die Beobachtung, dass das Vorhandensein einer Hypertonie *per se* mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert ist [3, 13, 14]. Im Gegensatz dazu gibt es zur Assoziation zwischen der blutdrucksenkenden Therapie und dem Risiko der Tumorinzidenz bzw. Progression keine klare Aussage. Dies gilt auch für einzelne Substanzklassen, wobei Thiaziddiuretika eine gewisse Ausnahme darstellen könnten.

Vor diesem Hintergrund hat eine rezente Publikation in diesem Zusammenhang zu einer gewissen Verunsicherung geführt. Dänische Forscher haben 71.553 Fälle von Basalzellkarzinomen (BCC) und 8.629 Fälle von Plattenepithelkarzinom (SCC) der Haut untersucht. Das Risiko für ein BCC war bei Patienten unter Hydrochlorothiazidtherapie signifikant erhöht (OR 1,29; 95 % CI 1,23–1,35), ebenso jenes für das SCC (OR 3,98; 3,68–4,31), wobei eine deutliche Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung bestand. Eine signifikante Häufung eines BCC trat ab einer Dosis von 50.000 mg (12,5 mg/Tag für 12,5 Jahre) auf, das SCC nahm signifikant ab einer kumulativen Dosis von 25.000 mg zu (bei einer Dosis über 200.000 mg lag die OR bei 7,38). In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass z. B.

die Rate von Erkrankungen an einem BCC in England von 490 auf 630 pro 100.000 Personenjahre ansteigt [49], für das SCC von 50 auf 200 [17].

Bereits 1959 wurde im New England Journal of Medicine eine Photosensibilisierung durch Thiazide (Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid) beschrieben [50]. Hydrochlorothiazid scheint – wie einige andere Substanzen – die UVA-induzierte Bildung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren zu verstärken – ein Effekt, der die DNA kutaner Zellen verändert und möglicherweise kanzerogen ist [51]. Pathophysiologisch könnte also diese Photosensibilisierung durch Thiazide tatsächlich – bei entsprechender UVA-Exposition – die Entstehung von Hauttumoren begünstigen. In der oben zitierten Pharmainformation schließen die Autoren trotzdem, dass man die positiven antihypertensiven Effekte einer Diuretikatherapie unbedingt berücksichtigen muss und sie schlagen vor, dass man vor allem Patienten mit längerdauernder Exposition darauf hinweisen sollte, auf auffällige Hautreaktionen zu achten [49].

In Bezug auf das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms und die Einnahme von Antihypertensiva, insbesondere Diuretika, zeigt sich auf den ersten Blick ebenfalls ein erhöhtes Risiko [35–38, 40]. Allerdings zeigen neuere Arbeiten, dass einerseits andere Antihypertensiva mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind und andererseits die Hypertonie selbst ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms ist [35–38, 40]. Chronische renale Erkrankungen sind aber nicht nur häufig die Ursache für eine Hypertonie, sondern *per se* mit einem erhöhten Nierentumorrisiko assoziiert, somit besteht in diesem Fall ein besonders hohes Risiko für ein „Confounding“ [41].

Seit 1976 wird auch immer wieder eine Assoziation zwischen der Einnahme von Antihypertensiva (Rauwolfia, Methyl-DOPA, Diuretika) und der Entstehung eines Mammakarzinoms untersucht [2, 23–34, 52]. Erwähnenswert ist hier, dass ältere Publikationen einen Zusammenhang vor allem mit Kalziumantagonisten sehen, während die neueren Arbeiten, in denen zum Teil größere Populationen untersucht wurden, dies nicht nachvollziehen können. Dies insbesondere dann, wenn potentielle Störfaktoren („confounding factors“) berücksichtigt werden [2, 23–34, 36, 52, 53]. Für andere Malignome (Prostatakarzinom, Ovarialkarzinom sowie Urothelkarzinom) findet sich in den wenigen Einzelpublikationen kein eindeutiger Hinweis für ein erhöhtes Malignomrisiko [42–48].

## ■ Probleme von Metaanalysen, Case-Control-Studien und Kohortenstudien

Es ist nicht einfach, die Assoziation von Tumorerkrankungen mit einer antihypertensiven Therapie akademisch fundiert zu erfassen. Obwohl eine Hypertonie und eine Tumorerkrankung häufig in derselben Population auftreten, ist es aus klinischer Erfahrung heraus eher unwahrscheinlich, dass blutdrucksenkende Medikamente das Gesamtrisiko drastisch erhöhen. Darüber hinaus würde man aus pathophysiologischen Überlegungen erwarten, dass spezifische Medikamente, wenn überhaupt, eher bestimmte Tumore induzieren. In diesen Fällen sinkt aber die Inzidenz massiv und der statistische Nachweis einer derartigen Nebenwirkung wird dadurch erschwert. Die

meisten Autoren haben sich aus diesen Überlegungen heraus (retrospektiven oder prospektiven) Kohortenstudien oder Metaanalysen bedient [53, 54]. Alleine dieses Studiendesign kann jedoch Probleme verursachen, die die Interpretation der Ergebnisse nicht gerade erleichtern.

**Kohortenstudien** untersuchen eine oder mehrere Gruppen von Individuen, die eine Gemeinsamkeit aufweisen (z. B. Bewohner bestimmter Länder/Gegenden, Mitglieder von Versicherungen etc.). Grundvoraussetzungen sind, dass das zu untersuchende Ereignis (z. B. die Tumorzinzidenz) innerhalb des Beobachtungszeitraums auftritt und die Exposition (z. B. die antihypertensive Therapie) bekannt ist. Ob es sinnvoll ist, zwischen Studienbeginn und Beobachtung der Ereignisse eine Latenzzeit einzuhalten, muss individuell entschieden werden. Untersucht man die Tumorzinzidenz bei Patienten, die neu mit einer blutdrucksenkenden Therapie beginnen, ist dies wahrscheinlich sinnvoll, bei behandelten prävalenten Patienten eher nicht. Unabhängig davon liegen Inzidenz und Exposition bei retrospektiven Studien in der Vergangenheit, bei prospektiven in der Zukunft. Der Vorteil von prospektiven Studien ist, dass man gezielt auch Störfaktoren („Confounder“ wie z. B. den Raucherstatus bei einer Untersuchung über Lungenkarzinome) erheben kann. Der Nachteil liegt in der oft notwendigen langen Beobachtungszeit und bei Ereignissen, die in beiden Gruppen nicht dramatisch unterschiedlich häufig auftreten, der hohen Probandenzahl mit den damit verbundenen hohen Kosten. Retrospektive Studien vermeiden viele dieser Probleme, müssen aber mit dem Datenmaterial, welches zur Verfügung steht, auskommen. Daraus resultieren Probleme (sogenannte „Bias“ oder Vorurteile), die die Interpretation der Ergebnisse erschweren:

- Selektionsbias: Idealerweise werden alle prinzipiell geeigneten Probanden in die Studie eingeschlossen und verfolgt. Wird nicht gezielt nach Studienteilnehmern gesucht (z. B. mittels eines Anschreibens), kann ein „Responder-Bias“ (i.e. jene, die antworten und mitmachen, sind anders als jene, die nicht antworten) ausgeschlossen werden. Selbst dann kann aber ein „Self-selection“-Bias auftreten, wenn z. B. mehr als 20 % der Population nicht nachverfolgt werden kann. Gut definierte Ein- und Ausschlusskriterien sind einerseits sinnvoll, die Ergebnisse können dann aber natürlich nicht ohne weiteres auf andere Gruppen, die diese Kriterien nicht erfüllen, übertragen werden.
- Informationsbias: Die Rekrutierung der Patienten erfolgt, weil man über deren Exposition bzw. Nicht-Exposition und das Auftreten eines Ereignisses weiß. Die dafür zur Verfügung stehende Datenqualität sollte daher idealerweise gut oder zumindest für alle Gruppen gleich sein. Auch wenn dies bei retrospektiven Studien nicht immer sichergestellt werden kann, sollte doch für eine verblindete Auswertung gesorgt werden.
- Confounding: Das Auftreten eines Ereignisses nach einer Exposition in einer Gruppe wird üblicherweise mit einer Gruppe ohne Exposition aus derselben (interner Vergleich) oder einer anderen (externer Vergleich) Population verglichen. Das Problem dabei liegt darin, dass das Grundrisiko der Vergleichspopulation aus verschiedenen Gründen anders sein kann („Confounding-Bias“). Leider ist die Möglichkeit, „Confounding“ auszuschließen, vor allem in retrospektiven Studien gering, weil die zur Verfügung stehenden

Daten dies nicht erlauben – eine Tatsache, die auch durch moderne Statistik nicht beseitigt werden kann.

Ein gutes Beispiel für die oben geschilderten Probleme in unserem Zusammenhang stellen die Nierenzellkarzinome dar. Einerseits muss versucht werden, für die Tatsache zu korrigieren, dass die Hypertonie selbst ein Risikofaktor für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms ist [3]. In vielen Studien ist auch nicht erfasst, ob die untersuchten Patienten an einer Nierenerkrankung gelitten haben [38, 41]. Dies ist wichtig, weil eine renale Hypertonie die Wahrscheinlichkeit erhöht, mit einem Diuretikum behandelt zu werden, aber eine Nephropathie noch einmal das Risiko für ein Nierenzellkarzinom erhöht. Derartiges „Confounding“ kann auch in prospektiven Kohortenstudien meist nicht völlig eliminiert werden. In der einzigen derartigen Studie [39] zu diesem Thema wiederum wurde zwar eine große Studienpopulation untersucht (fast 1 Million Patienten); es wurden aber a) nur Todesfälle durch Nierenzell-Karzinome eingeschlossen, b) die Zahl der Malignom-Fälle war klein ( $n = 335$ ) und c) die Datenlage zur Einnahme von Antihypertensiva war sehr unpräzise (nur Antihypertensiva-Gruppen, keine Dosierungen). In diesem Fall liegt somit zusätzlich ein Selektionsbias vor (nicht alle Patienten mit Nierenzellkarzinom, sondern nur die Todesfälle).

Bei der Assoziation von Antihypertensiva mit dem Auftreten eines Mamma-Karzinomes wird in einer der Arbeiten [52] konkret das Problem der „Confounding Factors“ analysiert. Hier wurde zunächst retrospektiv die gesamte Population von Frauen über 55 Jahren ( $n = 794.533$ ) untersucht und eine Assoziation von gehäuften Mamma-Karzinomen bei der Einnahme von Kalziumantagonisten gefunden. Dann wurden die Kriterien für die Auswahl der Population restriktiver definiert, um eine homogenere Studienpopulation zu generieren. In diesem Fall war der Zusammenhang nicht mehr nachweisbar, wenn nur Patientinnen über 55 Jahre, die ein Antihypertensivum verschrieben bekamen ( $n = 178.412$ ), oder gar nur Patientinnen mit der Diagnose einer Hypertonie ( $n = 114.971$ ) eingeschlossen wurden. Hier war dann aber die Fallzahl und der Nachbeobachtungszeitraum zu klein für eine statistisch klare Aussage [52].

Zu vielen Fragestellungen gibt es in der klinischen Medizin nur wenige oder (zu) kleine Studien. Daraus resultiert ein großer Fehler der 2. Art („es besteht ein Unterschied, aber ich erfasse diesen nicht“). Unter anderem ist dies bei dem Versuch, eine „seltene“ Nebenwirkung eines Medikamentes zu erfassen, ein massives Problem. Hier können **Metaanalysen** eingesetzt werden. Der Begriff wurde 1976 von Gene Glass geprägt und meint eine „analysis of analyses“. Man kann mit der Zusammenfassung und Integration von Ergebnissen individueller Studien verschiedene Ziele verfolgen, wie eben das Überwinden kleiner Gruppengrößen, das Erreichen einer besseren Präzision bei der Effektabschätzung oder die Möglichkeit der Analyse von Subgruppen. Bei der Durchführung einer Metaanalyse müssen jedoch wichtige Grundvoraussetzungen erfüllt bzw. in der Durchführung bestimmte Probleme beachtet werden:

- Nachdem Studien zusammengefasst werden, müssen diese zuerst nach klaren Regeln identifiziert werden. Die Definition der Begriffe, nach denen in den Datenbanken Studien gesucht werden, ist kritisch (Suchbias). Sind die potentiell



in Frage kommenden Arbeiten identifiziert, geht es daran, jene auszuwählen, die tatsächlich in die Metaanalyse aufgenommen werden sollen (Gefahr des Selektionsbias). Auch hier bedarf es klarer, *a priori* festgelegter Kriterien. Natürlich möchte man vergleichbare Studien einschließen, allerdings ist die finale Aussage damit auch nur in Grenzen anzuwenden. Je größer aber die Unterschiede zwischen den Studien sind, desto weniger mag es gerechtfertigt sein, von einem „Gesamtergebnis“ zu sprechen. Statistische Methoden wie z. B. der „Funnelplot“ ermöglichen es, die Heterogenität der Studiencharakteristika zu erkennen. Bei einer Metaanalyse kaum zu vermeiden ist der „Publikationsbias“, also jenes Phänomen, dass Studien mit einem „positiven“ Ergebnis eher publiziert werden als jene mit einem neutralen. Im Bereich der Psychiatrie wurde zum Beispiel errechnet, dass die Einbeziehung des Publikationsbias die Wirksamkeit von Medikamenten in Studien zwischen 11 und 69 % reduziert.

- Heterogenität kann sich nicht nur in Bezug auf die Studiencharakteristika, sondern auch in den Resultaten finden. Eine generelle Schlussfolgerung wird damit ebenfalls sehr schwierig. Auch hier gibt es statistische Testverfahren, auf die zurückgegriffen werden kann (z. B. Forrestplot).
- Bei vielen Studien liegen für die Analyse keine individuellen Patientendaten vor, sondern nur Mittelwerte und Standardabweichungen. Damit sind natürlich Subgruppenanalysen nicht möglich.

Metaanalysen werden vor allem dazu angewendet, prospektive randomisierte Studien zusammen zu fassen. Werden die oben erwähnten wesentlichen Bedingungen eingehalten, können aber auch Beobachtungsstudien einer Metaanalyse unterzogen werden, um z. B. seltene Ereignisse, die in einzelnen Studien nicht analysiert werden können, zu untersuchen. Dies ist aber trotzdem eine enorme Herausforderung an die Statistik, weil geringe Schwankungen und Unsicherheiten der Daten massive Auswirkungen auf das Ergebnis haben. Es sollten daher statt der häufig angegebenen relativen (relatives Risiko oder OR) immer auch absolute Risikoabschätzungen (Risikounterschiede) angegeben bzw. Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden [53, 54].

## ■ Diskussion

Die vorliegende Übersicht fasst die bisher publizierten Studien (Fall-Kontroll- und Kohorten Studien sowie Metaanalysen) zusammen. Es zeigt sich im Wesentlichen, dass es keine Assoziation zwischen einer antihypertensiven Therapie und dem Auftreten von Malignomen gibt, sehr wohl ist aber die arterielle Hypertonie *per se* ein Risikofaktor für die Entstehung eines Tumors. Es sind auch in den Zulassungsstudien keine Warnsignale aufgetaucht, zusätzlich gibt es keine sicheren tierexperimentellen Daten oder gute Modelle für eine potentielle Pathophysiologie [3, 13, 14]. Die Thiaziddiuretika könnten in diesem Zusammenhang eine Ausnahme darstellen, vor allem in Bezug auf den Hautkrebs. Allerdings sind hierfür – sofern dieser Zusammenhang sich überhaupt bestätigt – sehr hohe kumulative Dosen über einen langen Zeitraum notwendig [17].

In den letzten 30 Jahren wurde fast jede antihypertensive Medikamentenklasse in einzelnen Arbeiten mit einem erhöhten

Krebsrisiko in Verbindung gebracht. Die Mehrheit der Daten stammt aus retrospektiven Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit geringen absoluten Zahlen an Erkrankungen. Der größte Nachteil retrospektiver Kohortenstudien ist ihre Neigung zur Befangenheit. Darüber hinaus werden in retrospektiven Studien möglicherweise nicht alle für eine solche Analyse relevanten Daten erhoben, sodass die unterschiedliche Datenqualität alleine bereits für die divergierenden Ergebnisse verantwortlich sein kann.

Einige Forschungsgruppen haben die Daten von diversen Studien in Metaanalysen gebündelt, um die statistische Sicherheit zu verbessern. Die Metaanalyse ist ein wichtiger Weg, um die Unsicherheiten zu verringern, die auf zufällige Fehler zurückzuführen sind, aber dies verhindert oder korrigiert nicht die Befangenheit, die in den ursprünglichen Studien vorhanden ist. Darüber hinaus ist der Publikations-Bias von großer Bedeutung, da negative Ergebnisse in der Regel weniger wahrscheinlich veröffentlicht werden; dies kann zu falsch positiven Schlüssen führen. Letztendlich kann auch eine Metaanalyse für Confounder anfällig sein, dies vor allem weil es *per se* Zusammenhänge zwischen der Hypertonie und dem Tumorrisiko gibt.

Die verfügbaren Daten sind für den Beweis eines Zusammenhangs zwischen antihypertensiven Medikamenten und einem erhöhten Krebsrisiko nicht überzeugend. Kalziumantagonisten, Betablocker und Alphablocker sowie RAAS-blockierende Medikamente sind nach dem heutigen Wissensstand eher neutral. Der vielleicht stärkste Hinweis für eine Verbindung zwischen Krebs und Antihypertensiva besteht bei den Diuretika (in hoher kumulativer Dosis, bei Haut- und Nierentumoren), aber auch dort bestehen berechtigte Zweifel. Entsprechend gefährdete Patienten sollten auf das Risiko aufmerksam gemacht und Hautveränderungen sorgfältig verfolgt werden.

## Überwiegt der Vorteil einer antihypertensiven Therapie gegenüber dem fraglichen kanzerogenen Risiko?

In zahlreichen großen, kontrollierten prospektiven Studien ist erwiesen, dass die Behandlung einer arteriellen Hypertonie die Mortalität und Morbidität senkt. Insbesondere das Risiko für Schlaganfall, Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit wird um bis zu 50 % reduziert [55, 56]. In den oben genannten Analysen ist bis heute kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer antihypertensiven Therapie und der Entstehung eines Malignoms nachgewiesen. Selbst wenn ein leicht erhöhtes Risiko vorliegen würde, überwiegen die protektiven Effekte durch die Behandlung der arteriellen Hypertonie bei weitem.

## ■ Interessenkonflikt

RRW: Berater- bzw. Vortragshonorare bzw. Unterstützung für wissenschaftliche Projekte: Actelion, Astra-Zeneca, Abbott, Bayer, Daichii-Sankyo, Gepamed, Medtronic, Menarini, Novartis, Speedel Pharma, St Jude Medical, Takeda

GM: Berater- bzw. Vortragshonorare bzw. Unterstützung für wissenschaftliche Projekte: Astra Zeneca, AbbVie, Böhringer Ingelheim, Daichii-Sankyo, Menarini, Novartis

## Fazit für die Praxis

Alle derzeit verfügbaren Studien zeigen keinen überzeugenden Hinweis auf eine Erhöhung des Risikos für Malignome, wenn Antihypertensiva eingenommen werden. Thiaziddiuretika könnten hier eine Ausnahme darstellen, da eine leicht erhöhte Inzidenz für Nierenzellkarzinome und dermatologische Tumore berichtet wird. Die Interpretation der Daten wird durch die Tatsache, dass eine Hypertonie *per se* mit einer erhöhten Tumorzinidenz assoziiert ist, zusätzlich erschwert. Selbst wenn eine tatsächliche Beziehung zwischen einer antihypertensiven Therapie und einer (gering) erhöhten Malignominzidenz besteht, muss dies immer in Relation zur deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität einer gut behandelten Hypertonie gesehen werden.

Für unsere Patientinnen und Patienten, die ein Thiazid-Diuretikum einnehmen, empfehlen wir folgendes Vorgehen:

- Primär kein Absetzen oder Umstellen des Thiazid-Diuretikums.
- Bei großer Angst vor Hautkrebs Umstellung auf Indapamid oder Chlorthalidon.
- Die Patienten sollten auf eine regelmäßige Selbstkontrolle der Haut hingewiesen werden.
- Ärztliche Kontrolle der Haut mindestens alle 2 Jahre.
- Übermäßige UV-Exposition meiden und die allgemeinen Empfehlungen zum Schutz vor Hautkrebs beachten.

### Univ.-Prof. Dr. med. Gert Mayer



1977–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1989–1991 Max-Kade-Forschungsspendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (Abteilung für Nephrologie, Stanford University). 1991 Facharzt für Innere Medizin und Ernennung zum Oberarzt, 1992 Universitätsdozent für Innere Medizin (Habilitation: „Kardiovaskuläre und leistungsfähigste Effekte der Therapie der renalen Anämie mit rekombinantem humanem Erythropoietin“), 1993 Additivfacharzt für Nephrologie. 1997 Amtstitel „Außerordentlicher Universitätsprofessor“. 1999 Berufung zum Universitätsprofessor

für Innere Medizin mit besonderer Berücksichtigung der Nephrologie an der Universität Innsbruck und Ernennung zum Leiter der neu errichteten Klinischen Abteilung für Nephrologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin. Seit 2008 Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck.

### Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel



Medizinstudium an den Universitäten Padova, Berlin und Heidelberg, 1991 Promotion am deutschen Herzzentrum der Freien Universität Berlin. Ausbildung in Innerer Medizin, Nephrologie und Kardiologie in Basel, Bern, Rochester und Essen. 2000 Habilitation (Universitätsklinik Essen). Seit 2002 Facharzt für Innere Medizin, Nephrologie und Kardiologie. Seit 2003 Vorstand der Abteilung für Innere Medizin an den Tauerkliniken Mittersill und Zell am See. 2007–2018 Vorstandsmitglied sowie Beiratsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH), seit 2008 „Clinical

Hypertension“-Spezialist der „European Society of Hypertension“ (ESH). Er unterrichtet an der Paracelsus Universitätsklinik Salzburg, der Universitätsklinik Duisburg-Essen und bei diversen Kongressen und Ärztefortbildungen (Österr. Gesellschaft für Innere Medizin, Österr. Gesellschaft für Nephrologie, Bund Deutscher Internisten u. ä.).

### Literatur:

- Dyer AR, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, Stevens E. High blood-pressure: a risk factor for cancer mortality? *Lancet* 1975; 1: 1051–6.
- Aromaa A, Hakama M, Hakulinen T, Saxen E, Teppo L, Ida I, Heikkilä J. Breast cancer and use of rauwolfia and other antihypertensive agents in hypertensive patients: a nationwide case-control study in Finland. *Int J Cancer* 1976; 18: 727–38.
- Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR, et al. Calcium channel blockers and the risk of cancer. *JAMA* 1998; 279: 1000–4.
- Felmeden DC, Lip GY. Antihypertensive therapy and cancer risk. *Drug Saf* 2001; 24: 727–39.
- Chen R, Tunstall-Pedoe H. Cancer risk, hypertension, and antihypertensive medication. *Lancet* 2002; 359: 77.
- Assimes TL, Elstein E, Langleben A, Suissa S. Long-term use of antihypertensive drugs and risk of cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 1039–49.
- Coleman CI, Baker WL, Kluger J, White CM. Antihypertensive medication and their impact on cancer incidence: a mixed treatment comparison meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2008; 26: 622–9.
- Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011; 12: 65–82.
- Collaboration ARBT. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011; 29: 623–35.
- Bhaskaran K, Douglas I, Evans S, van Staa T, Smeeth L. Angiotensin receptor blockers and risk of cancer: cohort study among people receiving antihypertensive drugs in UK General Practice Research Database. *BMJ* 2012; 344: e2697.
- Holmes S, Griffith EJ, Musto G, Minuk GY. Antihypertensive medications and survival in patients with cancer: a population-based retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 881–5.
- Swerdel JN, Janevic TM, Cabrera J, et al. Rapid decreases in blood pressure from antihypertensive treatment were associated with increased cancer mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1589–97.
- Harding JL, Sooriyakumaran M, Anstey KJ, et al. Hypertension, antihypertensive treatment and cancer incidence and mortality: a pooled collaborative analysis of 12 Australian and New Zealand cohorts. *J Hypertens* 2016; 34: 149–55.
- Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010; 11: 627–36.
- Peng F, Hu D, Lin X, et al. Impact of long-term antihypertensive and antidiabetic medications on the prognosis of post-surgical colorectal cancer: the Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study. *Aging (Albany NY)* 2018; 10: 1166–81.
- Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122: 1–9.
- Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 673–81.e9.
- Schmidt SA, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sorensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29: 1545–54.
- Friedman GD, Asgari MM, Warton EM, Chan J, Habel LA. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic whites. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1246–51.
- Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ* 2018; 363: k4209.
- Rotshild V, Azoulay L, Feldhamer I, et al. Calcium channel blockers and the risk for lung cancer: a population-based nested case-control study. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 445–52.
- Rotshild V, Azoulay L, Zarifeh M, et al. The risk for lung cancer incidence with calcium channel blockers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf* 2018; 41: 555–64.
- Chen L, Malone KE, Li CI. Use of antihypertensive medications not associated with risk of contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1423–6.
- Clavel F, Le M, Laplanche A. [Breast cancer and use of antihypertensive drugs and oral contraceptives: results of a case-control study (author's transl)]. *Bull Cancer* 1981; 68: 449–55.
- Devore EE, Kim S, Ramin CA, et al. Antihypertensive medication use and incident breast cancer in women. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150: 219–29.
- Fryzek JP, Poulsen AH, Lipworth L, et al. A cohort study of antihypertensive medication use and breast cancer among Danish women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 231–6.
- Gonzalez-Perez A, Ronquist G, Garcia Rodriguez LA. Breast cancer incidence and use of antihypertensive medication in women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 581–5.
- Ni H, Rui Q, Zhu X, Yu Z, Gao R, Liu H. Antihypertensive drug use and breast cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017; 8: 62545–60.
- Chen L, Chubak J, Boudreau DM, Barlow WE, Weiss NS, Li CI. Use of antihypertensive medications and risk of adverse breast cancer outcomes in a SEER-Medicare population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1603–10.
- Gomez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Palazuelos C, et al. The use of antihypertensive medication and the risk of breast cancer in a case-control study in a Spanish population: the MCC-Spain Study. *PLoS One* 2016; 11: e0159672.
- Largent JA, Bernstein L, Horn-Ross PL, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1615–24.
- Leung HW, Hung LL, Chan AL, Mou CH. Long-term use of antihypertensive agents and risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cardiol Ther* 2015; 4: 65–76.
- Li CI, Daling JR, Tang MT, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1629–37.
- Saltzman BS, Weiss NS, Sieh W, et al. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 365–71.
- Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Wacholder S, Niwa S, Fraumeni JF, Jr. Risk of renal cell cancer in relation to diuretics, antihypertensive drugs, and hypertension. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 327–31.
- Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Segal R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 125–33.
- Finkle WD, McLaughlin JK, Rasgon SA, Yeoh HH, Low JE. Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 555–8.

38. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sorensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1302–6.
39. Heath CW, Jr., Lally CA, Calle EE, McLaughlin JK, Thun MJ. Hypertension, diuretics, and antihypertensive medications as possible risk factors for renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 607–13.
40. Weinmann S, Glass AG, Weiss NS, Psaty BM, Siscovick DS, White E. Use of diuretics and other antihypertensive medications in relation to the risk of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 792–804.
41. Lowrance WT, Ordonez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2327–34.
42. Huang T, Poole EM, Eliassen AH, et al. Hypertension, use of antihypertensive medications, and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2016; 139: 291–9.
43. Cao L, Zhang S, Jia CM, et al. Anti-hypertensive drugs use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Urol* 2018; 18: 17.
44. Kempainen KJ, Tammela TL, Auvinen A, Murtola TJ. The association between antihypertensive drug use and incidence of prostate cancer in Finland: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1445–52.
45. Perron L, Bairati I, Harel F, Meyer F. Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer (Canada). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 535–41.
46. Ronquist G, Rodriguez LA, Ruigomez A, et al. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *Prostate* 2004; 58: 50–6.
47. Santala EE, Rannikko A, Murtola TJ. Antihypertensive drugs and prostate cancer survival after radical prostatectomy in Finland – a nationwide cohort study. *Int J Cancer* 2019; 144: 440–7.
48. Jiang X, Castela JE, Yuan JM, et al. Hypertension, diuretics and antihypertensives in relation to bladder cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1964–71.
49. *Pharmainformation* 2019; 34: 4.
50. Harber LC, Lashinsky AM, Baer RL. Photosensitivity due to chlorothiazide and hydrochlorothiazide. *N Engl J Med* 1959; 261: 1378–81.
51. Kunisada M, Masaki T, Ono R, et al. Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photobiol* 2013; 89: 649–54.
52. Chang CH, Chiang CH, Yen CJ, Wu LC, Lin JW, Lai MS. Antihypertensive agents and the risk of breast cancer in women aged 55 years and older: a nested case-control study. *J Hypertens* 2016; 34: 558–66; discussion 66.
53. Walker E, Hernandez AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 431–9.
54. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract* 2009; 113: c214–7.
55. Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
56. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.

Tabelle 1 siehe nächste Seite ►

Hochdruckliga



# HYPERTONIE 2019

Kosmos Berlin | 21.–23.11.2019

## 43. Wissenschaftlicher Kongress

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®

Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention

„Klinik und Praxisalltag treffen Forschung“

Deadline zur Abstract-Einreichung  
26.08.2019



**Tabelle 1:** Übersicht über die wichtigsten Publikationen zur Assoziation des Auftretens sowie des Rezidives eines Malignoms und der Einnahme von Antihypertensiva. Abkürzungen: BCC: Basalzell-Karzinom, SCC: Plattenepithel-Karzinom, MM: malignes Melanom. CAA: Kalziumantagonisten, HCT: Hydrochlorothiazid, ACE-H: ACE-Hemmer, AT1-RA: Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten.

| Krebs-Art      | Referenz                                            | Jahr | Antihypertensivum                                                   | Studienart                                                                                                                                                                                             | Outcome                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|-----------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| alle Malignome | Rosenberg L et al., JAMA 1998                       | 1998 | Kalzium-Antagonisten, Betablocker, ACE-Hemmer                       | Case-Control-Surveillance Studie 1983-1996, New York & Baltimore, N = 9513 Patienten                                                                                                                   | CAA: kein Zusammenhang: RR 1,1 (CI 0,9-1,3), erhöhtes Risiko für Nierenzell-Ca (RR 1,8, CI 1,1-2,7); Betablocker & ACE-Hemmer: RR 1,8 (CI 1,2-3,0) für Nierenzell-Ca                                                                      |
| alle Malignome | Chen R, Lancet 2002 (Letter)                        | 2002 | Alle Antihypertensiva                                               | Scottish Heart Health Study, Kohortenstudie N = 10359                                                                                                                                                  | Unbehandelte Hypertoniker: RR 1,12 (CI 1,08-1,16); Hypertoniker mit antihypertensiver Therapie: RR 0,98 (CI 0,9-1,0) (Männer/Frauen)                                                                                                      |
| alle Malignome | Assimes T et al., Pharmacoeconomics Drug Saf 2008   | 2008 | alle Antihypertensiva (CAA, BB, RAS-Inhibitoren, Thiazid-Diuretika) | Nested Case-Control Studie (Saskatchewan Health Datenbank), N = 11.697 Malignom-Fälle                                                                                                                  | Keine Assoziation mit Malignomen                                                                                                                                                                                                          |
| alle Malignome | Coleman CI et al., J Hypert 2008                    | 2008 | Alle Antihypertensiva                                               | Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien (27 Studien, 56 Behandlungsarme, 126.137 Patienten, N = 5968 Malignom-Fälle)                                                                   | ACE-Hemmer: OR 0,99 (CI 0,99-1,04); AT1-RA: 1,12 (CI 0,87-1,47) BB: 1,00 (CI 0,78-1,32) Diuretika: 0,95 (CI 0,79-1,13) CAA: 0,95 (CI 0,79-1,13)                                                                                           |
| alle Malignome | Sipahi, I et al., Lancet Oncol 2010                 | 2010 | AT1-RA (86 % Telmisartan)                                           | Metaanalyse aus diversen Online-Datenbanken (Medline, Scopus, Cochrane u.a.)                                                                                                                           | RR 1,08 (CI 1,01-1,15) nur Lungen-Ca: RR 1,25 (CI 1,05-1,49)                                                                                                                                                                              |
| alle Malignome | ARB Trialists Collaboration, J Hypertens 2011       | 2011 | AT1-RA (Telmisartan, Irbesartan, Valsartan, Candesartan, Losartan)  | Metaanalyse aus 15 Studien mit N = 138769 Patienten                                                                                                                                                    | Keine Assoziation mit Malignomen (OR 1,00, CI 0,95-1,04)                                                                                                                                                                                  |
| alle Malignome | Bangalore S et al., Lancet Oncol 2011               | 2011 | alle Antihypertensiva (CAA, BB, ACE-Hemmer, AT1-RA, Diuretika)      | Traditionelle Metanalysen, Multiple-Comparison Metaanalyse und sequentielle Studienanalysen (PubMed, Cochrane Register von 1950-2010), insgesamt 70 Studien, N = 324.168                               | AT1-RA: OR 1,01 (CI 0,93-1,09) ACE-Hemmer: 1,00 (CI 0,92-1,09) BB: 0,97 (CI 0,88-1,07) CAA: 1,05 (CI 0,96-1,13) Diuretika: 1,00 (CI 0,9-1,11)                                                                                             |
| alle Malignome | Bhaskaran K et al., BMJ 2012                        | 2012 | AT1-RA, ACE-Hemmer                                                  | Kohortenstudie UK Primary Care practices (General Practice Research Database), Pat. mit AT1-RA- vs. ACE-Hemmer-Therapie, N = 377.649, mindestens 1 Jahr Therapie, 20.203 neu diagnostizierte Malignome | Alle Malignome: HR 1,03 (CI 0,99-1,06) Mamma-Ca HR 1,11 (CI 1,01-1,21) Prostata-Ca: HR 1,10 (CI 1,00-1,20) Lungen-Ca: HR 0,84 (CI 0,75-0,94) Colon-Ca: HR 1,02 (CI 0,91-1,16)                                                             |
| alle Malignome | Holmes S et al., Cancer Epidemiol 2013              | 2013 | BB, ACE-Hemmer, AT1-RA, CAA, Thiazide                               | Provincial Drug Program Information Network 2004-2008                                                                                                                                                  | ACE-Hemmer/AT1-RA: HR 1,22 (CI 1,04-1,44) für Mamma-Ca HR 1,11 (CI 1,03-1,21) für Lungen-Ca Thiazide: HR 1,28 (CI 1,15-1,42) für Kolorektales Ca HR 1,41 (CI 1,2-1,65) für Prostata-Ca, CAA: HR 0,79 (CI 0,64-0,98) für Lungen-Ca (vs BB) |
| alle Malignome | Swerdel JN et al., Cancer Epidemiol Biomarkers 2014 | 2014 | SHEP-Antihypertensiva                                               | 15-Jahre Follow up der SHEP Studie                                                                                                                                                                     | 42 % erhöhtes Risiko für Malignom (p = 0,007), wenn der Abfall des systol. Blutdruckes im Sitzen in den ersten 3 Monaten mehr als 29 mmHg betrug                                                                                          |



|                          |                                                          |      |                                                         |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| alle Malignome           | Harding JL et al.,<br>J Hypertens 2016                   | 2016 | Alle Antihypertensiva                                   | Australian and New Zealand Diabetes and Cancer Collaboration und the National Death Index, Australian Cancer Database, N = 86593, N = 12070 Malignomfälle, N = 4350 tödliche Malignomfälle, Median 15 Jahre | Hypertonie (unbehandelt) Risikofaktor für Malignom (HR 1,06, CI 1,00–1,11) und Malignom-assoziierte Mortalität (HR 1,07, CI 0,98–1,18)<br>keine Unterschied, ob behandelte oder unbehandelte Hypertonie für Malignom-Risiko (OR 1,03, CI 0,97–1,10) und Malignom-assoziierte Mortalität OR 1,07 (CI 0,97–1,19).                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Colon-Karzinom           | Peng F et al., Aging<br>2018                             | 2018 | Alle Antihypertensiva                                   | N = 713 Patienten nach OP eines Colon-Ca                                                                                                                                                                    | Nicht-hypertone Patienten mit Colon-Ca haben besseres Überleben als Hypertoniker (99 vs. 190 Monate)<br>Pat. mit ?? haben eine verringerte Mortalität nach operiertem Colon-Ca (HR 0,72, CI 0,47–1,10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Hautkrebs (SCC, BCC, MM) | Schmidt SA et al.,<br>J Europ Acad Dermatol Venerol 2015 | 2015 | Alle Antihypertensiva                                   | Case-Control-Studie in Dänemark, SCC N = 2282, BCC N = 17242, MM N = 3660                                                                                                                                   | SCC:<br>alle Diuretika: OR 1,19 (CI 1,06–1,33), insbesondere bei Kalium-sparenden Diuretika (Nicht-MRA): (OR 1,4, CI 1,09–1,80)<br>andere Antihypertensiva: keine Assoziation<br>BCC:<br>Thiazid-Diuretika in Kombination mit Kalium-sparenden Diuretika (Nicht-MRA): OR 1,23 (1,12–1,35)<br>Kalium-sparende Diuretika (Nicht-MRA): OR 1,47, CI 1,00–2,17)<br>andere Antihypertensiva: keine Assoziation<br>MM:<br>Kaliumsparende Diuretika (Nicht-MRA): OR 2,26 (CI 0,95–6,01)<br>AT1-RA: OR 1,44 (CI 0,56–3,69)<br>andere Antihypertensiva: keine Assoziation |
| Hautkrebs (SCC, BCC, MM) | Gandini S et al.,<br>Critical reviews<br>Oncol 2018      | 2018 | Alle Antihypertensiva                                   | Metaanalyse aus 19 Studien                                                                                                                                                                                  | CAA: erhöhtes Risiko für Hautkrebs (SRR 1,14, CI 1,07–1,21)<br>BB: erhöhtes Risiko für MM (SRR 1,21, CI 1,05–1,40)<br>keine Assoziation für Thiazid-Diuretika, ACE-Hemmer oder AT1-RA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Hautkrebs (SCC, BCC, MM) | Pedersen SA et al.,<br>J Am Acad Dermatol<br>2018        | 2018 | Alle Antihypertensiva                                   | Danish Cancer Registry, 1995–2012                                                                                                                                                                           | HCT (kumulativ > 50.000 mg):<br>OR 1,29 (CI 1,23–1,35) für BCC<br>OR 3,98 (CI 3,68–4,31) für SCC<br>sehr hohe kumulative Dosen (> 200.000 mg HCT):<br>OR 1,54 (BCC) und 738 (SCC)<br>KEINE Assoziation eines BCC oder SCC mit: anderen Diuretika (Furosemid, Bendroflumethiazid, Indapamid), CAA inkl. Nifedipin, AT1-RA, ACE-H                                                                                                                                                                                                                                 |
| Lippen-Karzinom          | Friedman GD et al.,<br>Arch Intern Med<br>2012           | 2012 | HCT, ACE-Hemmer, CAA, BB                                | N = 712 Patienten mit Lippen-Ca vs. 22.904 gesammelte Kontrollen                                                                                                                                            | Mindestens 5 Jahre Therapie:<br>HCT OR 4,22 (CI 2,82–6,31)<br>Lisinopril: OR 1,42 (CI 0,95–2,13)<br>Nifedipin: OR 2,5 (1,29–2,13)<br>Atenolol: OR 1,93 (CI 1,29–2,91)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Lungen-Karzinom          | Hicks Bm et al.,<br>BMJ 2018                             | 2018 | ACE-Hemmer im Vergleich zu AT1-RA und Thiazid-Diuretika | Kohorten-Studie UK, N = 992.061, 1995–2015, Follow-up 6,4 Jahre, N = 7952 Fälle von Lungen-Ca                                                                                                               | ACE-Hemmer vs. AT1-RA:<br>Gesamt: HR 1,14 (CI 1,01–1,29) vs. AT1-RA<br>nach 5 Jahren Therapie HR 1,22 (CI 1,06–1,40)<br>nach 10 Jahren Therapie HR 1,31 (CI 1,08–1,59)<br>ACE-Hemmer vs. Thiazid-Diuretika:<br>HR 1,06 (1,00–1,13)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lungen-Karzinom          | Rotshild V et al.,<br>Drug Saf 2018                      | 2018 | CAA vs. andere Antihypertensiva                         | Systematische Review und Metaanalyse von 10 Beobachtungsstudien (6 Kohortenstudien, 4 Fallkontroll-Studien, N=38.758 Patienten die CAA eingenommen haben                                                    | RR 1,15 (CI 1,01–1,32) bei Einnahme von CAA<br>RR 1,18 (CI 1,08–1,30) bei Einnahme von CAA länger als 4 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Tabelle 1: Fortsetzung.

| Krebs-Art       | Referenz                                              | Jahr | Antihypertensivum                                                                       | Studienart                                                                                                                                                                   | Outcome                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|-------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lungen-Karzinom | Rothild V et al., Ann Pharmacother 2019               | 2019 | CAA vs. andere Antihypertensiva                                                         | Populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie (2000–2014), N = 4174 Fälle von Lungen-Karzinom, Follow-up 6,2 Jahre (Median)                                                       | OR 1,13 (CI 1,06–1,21) bei Einnahme von CAA<br>OR 1,22 (CI 1,07–1,40) bei Einnahme von CAA > 10 Jahre                                                                                                                                                        |
| Mamma-Karzinom  | Aromaa, A et al., Int J Cancer 1976                   | 1976 | Rauwolfia, Methyl-Dopa, Diuretika                                                       | Finnisches Krebsregister und Finnisches Freed Drugs Register                                                                                                                 | RR 0,9–1,11                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Mamma-Karzinom  | Cleavel F et al., Bull Cancer 1981                    | 1981 | Alle Antihypertensiva inkl. Reserpin                                                    | Case Control Studie in Frankreich 1976–1980                                                                                                                                  | Kein erhöhtes Risiko für Mamma-Ca und Einnahme von Antihypertensiva, aber RR von 1,62 für Kontrazeptiva (p = 0,02)                                                                                                                                           |
| Mamma-Karzinom  | Gonzalez-Perez, A. et al., Pharmacoeconomic Drug 2004 | 2004 | Alle Antihypertensiva inkl. Captopril                                                   | Kohortenstudie mit Nested Case-Control Analyse aus General Practitioner Research Databases (GPRD) UK                                                                         | OR 1,0 (CI 0,9–1,1)                                                                                                                                                                                                                                          |
| Mamma-Karzinom  | Fryzek JP et al., Breast Cancer 2006                  | 2006 | Alle Antihypertensiva (Betablocker, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, AT1-RA) | N = 49.950 Frauen in Dänemark                                                                                                                                                | RR 0,95 (CI 0,81–1,1) unabhängig vom Antihypertensivum                                                                                                                                                                                                       |
| Mamma-Karzinom  | Largent JA et al., Cancer Causes Control 2010         | 2010 | Alle Antihypertensiva                                                                   | N = 114.549 Frauen, N = 4151 mit invasivem Mamma-Ca                                                                                                                          | RR 1,1 (CI 1,02–1,36), Assoziation nur bei Estrogen-Rezeptor-pos. Tumoren (RR 1,21) und perimenopausalen Frauen (1,58)                                                                                                                                       |
| Mamma-Karzinom  | Li Cl et al., JAMA Intern Med 2013                    | 2013 | Alle Antihypertensiva                                                                   | Populationsbasierte Case-Control Studie (Seattle/USA), N0880 Invasives Mamma-Ca, N = 1027 nicht-invasives duktiles Mamma-Ca, N = 856 Kontrollen                              | CAA (> 10 Jahre Einnahme):<br>OR 2,4 (CI 1,2–4,9) für duktiles Mamma-Ca<br>OR 2,6 (CI 1,3–5,3) für lobuläres Mamma-Ca<br>andere Antihypertensiva: kein erhöhtes Risiko                                                                                       |
| Mamma-Karzinom  | Saltzman BS et al., Cancer Causes Control 2013        | 2013 | Alle Antihypertensiva                                                                   | Prospektive Kohortenstudie, N = 3201 Frauen > 65 Jahre, N = 263 Fälle von Mamma-Ca                                                                                           | CAA innerhalb der letzten 2 Jahre: RR 1,6 (CI 1,0–2,5)<br>CAA aktuell: RR 2,4 (CI 1,3–4,5)<br>andere Antihypertensiva: keine Korrelation                                                                                                                     |
| Mamma-Karzinom  | Chen L et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015  | 2015 | Alle Antihypertensiva                                                                   | Case-Control Studie, N = 359 Frauen mit Östrogen-Rezeptor-positivem primärem und sekundärem Mamma-Ca vs. N = 691 Frauen mit Östrogen-Rezeptor-positivem einseitigem Mamma-Ca | Keine Assoziation (CAA, BB, ACE-Hemmer, Diuretika)                                                                                                                                                                                                           |
| Mamma-Karzinom  | Devore EE et al., Breast Cancer Res Treat 2015        | 2015 | Alle Antihypertensiva                                                                   | Kohortenstudie, N = 210.641 Krankenschwestern der Nurses Health Study (NHS), N = 10.012 Fälle von invasivem Mamma-Ca                                                         | Keine Assoziation (CAA, BB, ACE-Hemmer, Diuretika), RR 1,00 (CI 0,95–1,06)                                                                                                                                                                                   |
| Mamma-Karzinom  | Leung HW et al., Cardiol Ther 2015                    | 2015 | Alle Antihypertensiva                                                                   | Taiwan National Health Insurance Research Database, N = 330.699 Hypertoniker,                                                                                                | ß1-selektive Betablocker: erhöhtes Risiko für Mamma-Ca<br>CAA: OR 1,09 (CI 1,03–1,16) für Mamma-Ca<br>andere: kein erhöhtes Risiko                                                                                                                           |
| Mamma-Karzinom  | Chang CH et al., J hypertens 2016                     | 2016 | Alle Antihypertensiva                                                                   | Taiwan National Health Insurance Research Database, N = 794.533 Frauen mit Hypertonie, N = 9397 Fälle von Mamma-Ca                                                           | DHP CAA: OR 1,21, CI 0,88–1,67, n.s. nach Korrektur für die Frauen, die eine antihypertensive Therapie erhalten haben                                                                                                                                        |
| Mamma-Karzinom  | Gomez-Acebo I et al., PLOS One 2016                   | 2016 | Alle Antihypertensiva                                                                   | Case-Control-Studie, MCC-Spain Study, N = 1736 Frauen mit Mamma-Ca vs. N = 1895 gesunde Kontrollen                                                                           | CAA > 5 Jahre:<br>OR 1,77 (CI 0,99–3,17),<br>BMI > 25: OR 2,54 (CI 1,24–5,22)<br>invasive Tumoren OR 1,96 (CI 1,09–3,97)<br>AT1-RA: nur bei prämenopausalen Frauen erhöhtes Risiko (OR 4,27, CI 1,32–13,84)<br>andere Antihypertensiva: kein erhöhtes Risiko |

|                          |                                                               |      |                                          |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mamma-Karzinom           | Chen L et al.,<br>Cancer Epidemiol<br>Biomarkers Prev<br>2017 | 2017 | Alle Antihypertensiva                    | Linked Surveillance, Epidemiology and End-Results<br>(SEER)-Medicare database, N = 14.766 Frauen,<br>N = 791 Zweit-Tumoren der Mamma (Second breast<br>Cancer event, SBCE) | Diuretika: höheres Risiko für Rekurrenz des Mamma-Ca<br>(+ 29–51 %)<br>BB: 41 % höheres Mamma-Ca-Mortalitätsrisiko<br>andere Antihypertensiva: keine Korrelation                                                                                                                                                 |
| Mamma-Karzinom           | Ni H et al.,<br>Oncotarget 2017                               | 2017 | Alle Antihypertensiva                    | Metaanalyse aus 21 Studien, N = 3,116.266                                                                                                                                  | Keine Assoziation einer antihypertensiven Therapie mit Mamma-Ca<br>(RR 1,02, CI 0,98–1,06)<br>keine Assoziation für die untersuchten Antihypertensiva-Klassen<br>(BB, CAA, ACE-Hemmer/AT1-RA, Diuretika)<br>Erniedrigtes Risiko für Mamma-Ca bei Therapie mit einem<br>ACE-Hemmer/AT1-RA (RR 0,80, CI 0,67–0,95) |
| Nierenzell-Karzi-<br>nom | Finkle WD et al.,<br>Cancer Causes<br>Control 1993            | 1993 | Diuretika                                | Retrospektive Analyse von Krankengeschichten,<br>N = 382                                                                                                                   | OR 2,9 (CI 1,7–4,7)                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Nierenzell-Karzi-<br>nom | Weinmann S et al.,<br>Am J Epidemiol 1994                     | 1994 | Diuretika                                | Case-Control-Studie 1980–1991                                                                                                                                              | OR 2,2 (CI 1,2–3,9) Männer, OR 1,8 (CI 1,01–3,2) Frauen                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nierenzell-Karzi-<br>nom | Chow WH et al.,<br>Cancer Epidemiol<br>Biomarkers 1995        | 1995 | Diuretika                                | Case-Control Studie (N = 440) und 691 Kontrollen                                                                                                                           | OR 1,4 (CI 0,8–2,2)                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Nierenzell-Karzi-<br>nom | Heath CW et al., Am<br>J Epidemiol 1997                       | 1997 | Diuretika vs. andere<br>Antihypertensiva | Prospektive Kohortenstudie N = 998.904, 1982–1989,<br>N = 335 Nierenzell-Ca-Patienten                                                                                      | Antihypertensiva ohne Diuretika: RR 2,2 (CI 1,4–3,5) Antihyper-<br>tensiva mit Diuretika RR 2,5 (CI 1,5–4,3)                                                                                                                                                                                                     |
| Nierenzell-Karzi-<br>nom | Fryzek JP et al., Br<br>J Cancer 2005                         | 2005 | Alle Antihypertensiva                    | N = 335.682 Einwohner in Dänemark, davon N =<br>113.298 mit Antihypertensiver Therapie, 1989–2002,<br>Mittleres Follow-up 10 Jahre                                         | RR 1,6 (CI 1,3–1,9) für Nierenzell-Ca bei Patienten mit anti-<br>hypertensiver Therapie                                                                                                                                                                                                                          |
| Nierenzell-Karzi-<br>nom | Corrao G et al., Curr<br>Drug Saf 2007                        | 2007 | Alle Antihypertensiva                    | Gepoolte Analyse (MEDLINE-basiert) von 18 Studien                                                                                                                          | OR 1,62 (CI 1,24–2,12) für Hypertonie, OR 1,43 (CI 1,12–1,83)<br>für Diuretika, OR 1,51 (CI 1,21–1,87) andere Antihypertensiva                                                                                                                                                                                   |
| Ovarial-Karzinom         | Huang T et al.,<br>Int J Cancer 2016                          | 2016 | Alle Antihypertensiva                    | N = 90.384 Frauen der Nurses' Health Study (NHS)<br>zwischen 1988–2012 und N = 113.121 NHSII Frauen<br>zwischen 1989–2011, N = 948 Fälle von Ovarial-Ca                    | Keine Assoziation von Hypertonie mit Ovarial-Ca<br>Alle Antihypertensiva: HR 1,01 (CI 0,88–1,16)<br>Thiazid-Diuretika: 1,37 (CI 1,13–1,68)<br>CAA: reduziertes Risiko (HR 0,73, CI 0,53–1,01)<br>andere Antihypertensiva: keine Assoziation                                                                      |
| Prostata-Karzinom        | Perron L, et al.,<br>Cancer Causes<br>Control 2004            | 2004 | Alle Antihypertensiva                    | Gematchte Case-Control-Studie, N = 2221 Fälle und<br>N = 11.105 Kontrollen                                                                                                 | Alle Antihypertensiva: RR 0,98 (CI 0,88–1,08), reduziertes Risi-<br>ko bei Betablockern 0,86 (CI 0,77–0,96)                                                                                                                                                                                                      |
| Prostata-Karzinom        | Ronquist G et al.,<br>Prostate 2004                           | 2004 | Alle Antihypertensiva,<br>Captopril      | Gematchte Case-Control-Studie                                                                                                                                              | Alle Antihypertensiva: keine Assoziation. Captopril: RR 0,7<br>(CI 0,4–1,2)                                                                                                                                                                                                                                      |
| Prostata-Karzinom        | Kempainen KJ<br>et al., Cancer<br>Causes Control 2011         | 2011 | Alle Antihypertensiva                    | Case-Control-Studie Finnland 1995–2002, 24.657<br>Case Control) Finnish Cancer Registry und Population<br>Register Center                                                  | Alle Prostata-Ca: OR 1,16 (CI 1,12–1,21), Risiko für fortgeschrit-<br>tenes Prostata-Ca: OR 1,08 (CI 0,98–1,18)                                                                                                                                                                                                  |
| Prostata-Karzinom        | Cao L et al., BMC<br>Urol 2018                                | 2018 | Alle Antihypertensiva                    | Metanalyse aus 12 Kohortenstudien und 9 Case-<br>Control-Studien                                                                                                           | CAA: Erhöhtes Risiko für Prostata-Ca (RR 1,09, CI 0,97–1,21)<br>ACE-Hemmer und AT1-RA: keine Assoziation<br>Diuretika: keine Assoziation                                                                                                                                                                         |
| Prostata-Karzinom        | Santala EE et al.,<br>Int J cancer 2019                       | 2019 | Alle Antihypertensiva                    | Finnische Kohortenstudie, N = 14.422 Patienten mit<br>operiertem Prostata-Ca                                                                                               | Antihypertensiva gesamt: erhöhte Mortalität<br>AT1-RA: reduzierte Mortalität (HR 0,43, CI 0,26–0,72)                                                                                                                                                                                                             |
| Urothel-Karzinom         | Jiang X et al.,<br>Carcinogenes 2010                          | 2010 | Alle Antihypertensiva                    | Fall-Kontroll-Studie Los Angeles/USA, N = 1585 Fälle                                                                                                                       | Antihypertensive Therapie inkl Diuretika: RR 1,06 (CI 0,86–1,3)<br>vs. Normotoniker<br>Unbehandelte Hypertoniker: OR 0,65, CI 0,48–0,88                                                                                                                                                                          |

# Die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese und Behandlung der arteriellen Hypertonie



T. Weber

**Kurzfassung:** Eine Überaktivierung des sympathischen Nervensystems ist ein wesentlicher Faktor in der Entstehung und in der Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie. Eine exakte Messung der Sympathikusaktivität ist wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten. Klinisch ist eine erhöhte Sympathikusaktivierung mit Adipositas, obstruktiver Schlaf-Apnoe, akuten und chronischen Angstzuständen sowie Sinustachykardie assoziiert. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über nicht-medikamentöse, medikamentöse und interven-

tionelle Möglichkeiten zur Reduktion eines erhöhten Sympathikotonus bei arterieller Hypertonie.

**Schlüsselwörter:** Sympathikus, Überaktivierung, arterielle Hypertonie

**Abstract: Sympathetic nervous system in pathogenesis and treatment of arterial hypertension.** Increased sympathetic nervous system activity is a key player in the pathogenesis and maintenance of arterial hypertension. Exact quantifi-

cation of sympathetic nerve activity is reserved to scientific research. Clinical characteristics associated with increased sympathetic activity include obesity, obstructive sleep apnea, acute and chronic anxiety, and sinus tachycardia. This review provides an overview on non-pharmaceutical, pharmaceutical, and interventional approaches to reduce sympathetic overactivity in hypertension. *J Hyperton* 2019; 23 (1): 18–24.

**Keywords:** sympathetic nervous system, overactivity, arterial hypertension

## ■ Einleitung

Die erste richtige Beschreibung der Anatomie des sympathischen Nervensystems erfolgte 1664 durch Willis. Im 19. Jahrhundert wurde die Innervation der Blutgefäße entdeckt, etwas später deren Rolle bei Vasokonstriktion und Vasodilatation. Im 20. Jahrhundert wurde das Modell der „Fight or flight“-Antwort auf Stress populär.

In den letzten Jahrzehnten wurden die heute gültigen Konzepte der Beziehung zwischen Sympathikus und kardiovaskulären Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, neurokardiogene Synkope und akute Stresskardiomyopathie etabliert, die letztlich zu den modernen therapeutischen Ansätzen zur Behandlung dieser Erkrankungen führten.

## ■ Wie kann man eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems wissenschaftlich messen?

- Mikroneurographie: Durch die Registrierung der Nervenaktivität mit Mikroelektroden kann die sympathische Innervation der Gefäße von Haut und Muskeln gemessen werden.
- Noradrenalin-Spillover: Diese Isotopenmethode ermöglicht es, organspezifisch (Herz, Niere etc.) die Sympathikusaktivität zu messen.
- Herzfrequenzvariabilität: Während die vagale Kontrolle die Herzfrequenz bei niedrigen und hohen Frequenzen moduliert, spielt die sympathische Kontrolle nur bei Frequenzen < 0,15 Hz eine Rolle. Dabei müssen aber andere Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Atmung berücksichtigt werden. Obwohl die Vielzahl der möglichen Berechnungsmethoden die Anwendung in der Routine schwierig macht,

konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten nach Myokardinfarkt und bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität und mit vermehrten Arrhythmien einhergeht.

- Blutdruckvariabilität: Auch die Variabilität des Blutdrucks bei Beat-to-beat-Messungen hängt vom Sympathikotonus (Vasomototonus) ab. Allerdings bestehen auch hier komplexe Interaktionen zwischen neuronalen, genetischen, humoralen und endothelialen Faktoren, sodass die Spezifität im Alltag gering ist.
- Baroreflexsensitivität: Die einfachsten Methoden zur Evaluierung des Baroreflexes, der v.a. für die Kurzzeitregulation des Blutdrucks verantwortlich ist, setzen spontane Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz in Beziehung.

Diese präzisen Messmethoden für den Sympathikotonus stehen weltweit nur an einigen hochspezialisierten Forschungseinrichtungen zur Verfügung. Im klinischen Alltag sind wir auf eher unspezifische Parameter wie Ruheherzfrequenz und andere angewiesen.

Die Bestimmung der Katecholamine im Serum oder Harn dient in der täglichen Routine dem Screening nach einem Phäochromozytom. Für die genaue Einschätzung der Sympathikusaktivierung im Alltag ist die Methode nicht geeignet. Darüber hinaus wird nur die Gesamtkörper-Aktivität des sympathischen Nervensystems erfasst, während man heute von einer differenzierten Aktivierung einzelner Organsysteme ausgeht.

## ■ Sympathikus und arterielle Hypertonie

Ganz leicht zu erkennen ist die Rolle des Sympathikus bei transienten Blutdrucksteigerungen, z. B. in Stress-Situationen. Bei der chronischen arteriellen Hypertonie spielt der Sympathikus sowohl in der Frühphase als auch bei der Aufrechterhaltung eine wesentliche Rolle. Bemerkenswert ist auch, dass das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-System interagieren. Eine Aktivierung eines der beiden Systeme aktiviert auch das andere.

Eingelangt am: 04.06.2019, angenommen nach Review am: 11.06. 2019  
Aus der Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie und Intensivmedizin,  
Klinikum Wels-Grieskirchen

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. Thomas Weber, Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42, E-Mail: thomas.weber3@lwest.at



**Tabelle 1:** Klinische Hinweise auf neurogene Hypertonie

|                                    |
|------------------------------------|
| Adipositas                         |
| Obstruktive Schlafapnoe            |
| Alkoholismus                       |
| Akute und chronische Angstzustände |
| Sinustachykardie                   |
| Anfallsweise Hypertonie            |

Mit modernen Methoden konnte eine vermehrte Sympathikusaktivierung von Herz, Nieren und Skelettmuskelgefäßen bei Hypertonikern nachgewiesen werden (im Mittel etwa auf das 2–3-fache, allerdings mit einer breiten Streuung). Auch eine direkte Dosis-Wirkungsbeziehung ließ sich nachweisen: je ausgeprägter die Hypertonie, desto stärker die Sympathikusaktivierung. In Kombination mit einer verminderten Parasympathikusaktivität resultieren eine autonome Imbalance und eine verminderte kardiale Baroreflexsensitivität. Man hat geschätzt, dass bei etwa der Hälfte aller Hypertoniker die Sympathikusaktivierung eine wesentliche Rolle spielt („neurogene essentielle Hypertonie“). Besonders die Effekte der erhöhten renalen Sympathikusaktivierung (vermehrte Reninfreisetzung, vermehrte Natriumrückresorption) dürften für die Aufrechterhaltung einer Hypertonie eine wichtige Rolle spielen.

Am Herzen bewirkt eine hohe Sympathikusaktivierung eine über das Blutdruckniveau hinausgehende Linksherzhypertrophie. An der Skelettmuskulatur nimmt bei hoher Sympathikusaktivierung die Durchblutung ab, was die insulinabhängige Glukoseaufnahme in den Muskel beeinträchtigt und zur Insulinresistenz beiträgt.

- Sympathikus und sekundäre Hypertonieformen: Bei terminaler Niereninsuffizienz besteht eine ausgeprägte Sympathikusaktivität (ähnlich wie bei Herzinsuffizienz). Diese lässt sich durch Nierentransplantation nicht reduzieren, wohl aber durch Explantation der Eigennieren. Als Erklärung wird die Sympathikusaktivierung durch renale Afferenzen aus den erkrankten Nieren herangezogen. Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom kommt es über zentrale Chemorezeptoren für Hypoxie und Hyperkapnie zu einer ausgeprägten Sympathikusaktivierung. Demgegenüber ist der Sympathikotonus bei primärem Hyperaldosteronismus, beim Cushing-Syndrom und bei der renovaskulären Hypertonie nicht erhöht.
- Sympathikus und primäre Hypertonie: Die Ursachen der häufig vorkommenden Sympathikusaktivierung sind nicht vollständig geklärt. Bei der Adipositas-assoziierten Hypertonie könnte die Sympathikusaktivierung (Skelettmuskelgefäße, renaler Noradrenalin-Spillover) durch die chronische „Überfütterung“, den bewegungsarmen Lebensstil, die Hyperinsulinämie, das erhöhte Leptin oder ein Schlaf-Apnoesyndrom zu erklären sein. Leptin wird von Adipozyten produziert und wirkt appetitzügelnd, steigert den zentralen Sympathikotonus und die Thermogenese. Adipöse weisen eine partielle Leptinresistenz auf, die sich nur auf die (fehlende) Appetitzügelung, nicht aber auf die Erhöhung des Sympathikotonus bezieht. Auch chronischer psychischer Stress oder die Reaktion darauf kann eine Rolle spielen, z. B. fand man erhöhte Sympathikusaktivität auf mentalen Stress bei normotensiven Kindern von Hypertonikern. Erhöhter Stress während der Arbeit ist mit erhöhtem

Blutdruck während der Tagesstunden assoziiert, besonders wenn das Ausmaß der Autonomie am Arbeitsplatz gering ist („Job control“). Das sympathische Nervensystem kann hier eine wichtige Rolle spielen: Bei Laborversuchen mit mentalem Stress (z. B. Kopfrechnen) kommt es zu einer Erhöhung des Sympathikotonus und zum Blutdruckanstieg. Dies lässt sich auch in längerfristigen Experimenten belegen. Klinische Hinweise auf eine neurogene Hypertonie zeigt Tabelle 1.

## ■ Sympathikus und Prognose

Die Aktivierung des Sympathikus führt durch Vasokonstriktion und Steigerung des Herzminutenvolumens (Herzfrequenz und Schlagvolumen) zu einer Blutdrucksteigerung, wozu auch eine Aktivierung des Renin-Aldosteronsystems beiträgt. Durch die Vasokonstriktion wird die Durchblutung in der Mikrozirkulation verschlechtert, was die ungünstigen metabolischen Effekte (Hyperglykämie, Dyslipidämie) teilweise erklärt. Eine Erhöhung der Plättchenaggregation und des Hämatokrit kann neben der Blutdrucksteigerung und der kardialen Arrhythmie neigung zu vermehrten akuten klinischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkten, Schlaganfällen) beitragen, die nach Naturkatastrophen (Erdbeben), aber auch nach sportlichen Großereignissen (Fußball-Weltmeisterschaft) vorkommen. Darüber hinaus kommt es durch Blutdruck-unabhängige Effekte einer Sympathikusaktivierung, die meist zu einer Verstärkung von Atherosklerose führen, zu einer Zunahme der Blutdruck-assoziierten Organschäden an Herz, Nieren, Arterien (erhöhte Gefäß-Steifigkeit) und Gehirn.

## ■ Therapeutische Ansätze bei primärer neurogener Hypertonie

### Nicht-pharmakologische Maßnahmen

- Aerobes Ausdauertraining führt über verschiedene Mechanismen zur Blutdrucksenkung. In Studien konnte eine Normalisierung des zentralen Sympathikotonus bei Hypertonikern durch ein 4-monatiges aerobes Ausdauertraining gezeigt werden. Bei Hypertonikern beträgt die Blutdrucksenkung durch regelmäßiges Ausdauertraining im Mittel etwa 7/5 mmHg. Die Guidelines des Europäischen Hochdruckgesellschaft und der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft empfehlen zumindest 30 Minuten mäßig-intensives Ausdauertraining (Walking, Joggen, Radfahren, Schwimmen) an 5–7 Tagen in der Woche. Die Effekte von Krafttraining sind weniger gut untersucht.
- Gewichtsreduktion: Bei adipösen Hypertonikern führt eine Gewichtsabnahme durch Kalorienrestriktion (mit oder ohne Ausdauertraining) zu einer Reduktion des Sympathikotonus (Skelettmuskelgefäße und Herzfrequenzvariabilität). In einer Metaanalyse fand sich eine mittlere Blutdrucksenkung von 4,4/3,6 mmHg pro 5,1 kg Gewichtsabnahme. Da die Gewichtsabnahme häufig nur von kurzer Dauer ist, wird in den letzten Hypertonie-Guidelines die Aufrechterhaltung des Gewichtes (i.e. die Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme) als Therapieziel hervorgehoben.
- Reduktion von psychosozialen Stress: Der Einsatz von Techniken zur Stressreduktion (z.B. Biofeedback, apparativ unterstützte Respirationsverlangsamung) zur Blutdrucksenkung ist derzeit noch nicht ausreichend durch Studien

belegt. Im Einzelfall kann eine Stressreduktion aber sicher zur besseren Blutdruckregulation beitragen.

- Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom ist die Anwendung einer nächtlichen Maskenbeatmung mit CPAP (continuous positive airway pressure) geeignet, Atemwegsobstruktionen, Sauerstoff-Entsättigungen und Sympathikusaktivierung zu reduzieren.

### Medikamentöse Therapie

**ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten** haben nur geringe Auswirkungen auf die zentralen sympathischen Efferenzen (Skelettmuskelgefäße). Diuretika und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ steigern im Gegensatz dazu die zentral-sympathischen Efferenzen.

Periphere **Alpha-Blocker** (Doxazosin, Prazosin, Terazosin, Urapidil) hemmen die postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren glatter Gefäßmuskulzellen und führen zu einer Vasodilatation der peripheren Widerstandsgefäße. Als Nebenwirkungen sind Orthostase, Flush, Flüssigkeitsrestriktion, Reflextachykardie und verstopfte Nase zu nennen. Erst-Dosis-Synkopen wurden v.a. bei dem am kürzesten wirksamen Prazosin beobachtet. Günstig ist die Wirkung auf das Lipidprofil (Senkung von Gesamtcholesterin und Triglyzeriden) und den Glukosestoffwechsel (Verbesserung von Insulinsensitivität und  $HbA_{1c}$ ), als potentielle Ko-Indikation gilt die Prostatahyperplasie. Aufgrund der Studienlage sind die peripheren Alphablocker dennoch antihypertensive Reservemedikamente, weil in der groß angelegten ALLHAT-Studie die Behandlung mit dem Alphablocker Doxazosin mit vermehrtem Auftreten einer Herzinsuffizienz verbunden war. In der Kombinationstherapie bei resistenter Hypertonie haben die Alphablocker durchaus ihre Berechtigung. Doxazosin wurde z. B. erfolgreich als Medikament der 3. Linie in der ASCOT-Studie angewendet. Allerdings sind die Alphablocker (ebenso wie die Betablocker) bei resistenter Hypertonie (unter Dreifach-Therapie mit ACE-Hemmer, Diuretikum und Kalziumantagonist) hinsichtlich der antihypertensiven Wirkung dem Spironolakton unterlegen, wie erst kürzlich in der PATHWAY 2-Studie gezeigt wurde.

**Urapidil** führt einerseits peripher über die Blockade der postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren zur Verminderung des peripheren Widerstandes, andererseits über die zentrale Serotoninrezeptor-Typ-1A-Stimulation zur Hemmung der sympathischen Gegenregulation (Verhinderung von Reflextachykardie und Flüssigkeitsretention). Die wichtigste Bedeutung hat die Substanz in der intravenösen Behandlung des hypertensiven Notfalls.

**Betablocker** (Propranolol, Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol, Carvedilol, Sotalol und andere) sind eine heterogene Substanzklasse. Unterschiede innerhalb der Betablocker existieren u.a. in Bezug auf Beta-1-Selektivität, intrinsische sympathikomimetische Aktivität (ISA), vasodilatierende Eigenschaften, Stoffwechselbeeinflussung und Pharmakokinetik (u.a. Lipidlöslichkeit). Betablocker wirken u.a. durch Reduktion von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen antihypertensiv, es wurden aber auch Reduktion des peripheren Widerstands (besonders bei vasodilatierenden Betablockern), Verminderung des Plasmavolumens, Resetting des Baroreflexes, Inhibierung der Reninfreisetzung und andere beschrieben.

Der zentrale Sympathikotonus dürfte nicht wesentlich beeinflusst werden. Bei älteren Hypertonikern, bei denen der Pathomechanismus der Blutdruckerhöhung meist eine zunehmende Steifigkeit der Aorta ist (erkennbar an der hohen Blutdruckamplitude bzw. am hohen Pulsdruck), sind klassische Betablocker anderen Substanzklassen wie RAAS-Hemmern hinsichtlich Blutdrucksenkung und Verhinderung kardiovaskulärer Endpunkte unterlegen. Betablocker werden in einigen Guidelines (Österreich, ESC/ESH) aufgrund der Studienlage nicht mehr zu den Antihypertensiva der 1. Wahl gezählt, wenn keine zwingenden Indikationen vorliegen. Diese umfassen in erster Linie Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern).

Die Nebenwirkungen umfassen u.a. Bradykardie, Lethargie, Depression, Schlafstörungen, Verschlechterung einer Psoriasis und erhöhtes Diabetesrisiko (besonders in Kombination mit Thiaziden). Betablocker mit höherer Beta-1-Selektivität (zum Beispiel Bisoprolol) oder mit vasodilatatorischer Wirkung (Carvedilol, Nebivolol) zeigen geringer ausgeprägte Beta-2-vermittelte Nebenwirkungen (Zunahme der Insulinresistenz, Dyslipidämie). Betablocker mit Stimulierung der endothelialen NO-Produktion (Nebivolol) haben nur geringe negative Auswirkungen auf Libido und Potenz und schneiden hier signifikant besser als ältere Betablocker ab. Erwähnenswert ist eine Interaktion mit Nikotinkonsum: Zigarettenrauchen ist assoziiert mit einem zwei- bis dreifachen Anstieg der adrenergen Sekretion, die zumindest 30 Minuten andauert. Adrenalin stimuliert Beta-1-, -2- und Alpha-Rezeptoren, wobei ein nicht-beta-1-selektiver Betablocker zu einer unbalancierten Alpha-Stimulation (Vasokonstriktion) führt und damit sogar zu einem Blutdruckanstieg. Dieser Effekt ist bei Beta-1-selektiven Betablockern weitaus weniger ausgeprägt oder fehlt völlig.

**Zentral wirksame Sympathikolytika** (Alpha-Methyldopa, Clonidin, Moxonidin, Rilmenidin) wirken durch Stimulierung von Alpha-2- und/oder Imidazolin-Rezeptoren im zentralen Nervensystem, wobei Alpha-Methyldopa an zentrale Alpha-2-Rezeptoren, Clonidin an zentrale Alpha-2- und Imidazolin-Rezeptoren, Moxonidin und Rilmenidin nur an Imidazolin-Rezeptoren binden. Dadurch wird eine zentrale Sympathikus-Inhibierung mit Verminderung der sympathischen Efferenzen zu Herz, Nieren und Skelettmuskel-Gefäßen bewirkt.

Das Nebenwirkungsprofil von Alpha-Methyldopa umfasst Ödeme, Mundtrockenheit, allgemeine Sedierung, Flüssigkeitsretention, extrapyramidal-motorische Störungen und Orthostase. Aufgrund der langen Erfahrung kann die Substanz in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Die Nebenwirkungen von Clonidin umfassen Schläfrigkeit, Müdigkeit, Libido- und Potenzverlust, Mundtrockenheit, Obstipation und Orthostase. Nach dem Absetzen kann ein Rebound-Phänomen auftreten. Die neueren Substanzen Moxonidin und Rilmenidin dürften verträglicher sein, günstig oder neutral sind auch die Stoffwechseleffekte (Verbesserung des Lipid- und Glukosestoffwechsels). Insbesondere konnte unter Rilmenidin eine erhaltene Reaktionsmöglichkeit des Sympathikus auf orthostatischen Stress gezeigt werden. Aufgrund des Fehlens großer klinischer Studien mit kardiovaskulären Endpunkten bleiben die zentralen Sympathikolytika derzeit Reservesubstanzen in der Hypertoniebehandlung.

**Tabelle 2:** Medikamentöse Beeinflussung des sympathischen Nervensystems bei Hypertonie. Ausgewählte Medikamente (nur Monotherapie)\*

| Medikamenten-<br>gruppe                                         | Freiname                   | Handelsname in<br>Österreich                                           | Dosis pro Tag<br>(mg)      | Spezielle Zusatzindikation                                                                               | Kommentar                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alphablocker                                                    | (Prazosin)                 | (Minipress)                                                            |                            | benigne Prostatahypertrophie                                                                             | wegen kurzer Halbwertszeit nicht mehr in Verwendung                                                                                       |
|                                                                 | Doxazosin                  | Ascalan, Doxapress, Doxarutis, Hibadren, Supressin, Doxazosin-Generika | 1 × 4–8                    | benigne Prostatahypertrophie                                                                             |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Terazosin                  | Vicard, Uroflo, Urocard                                                | 1 × 5–10                   | benigne Prostatahypertrophie                                                                             |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Urapidil                   | Ebrantil                                                               | i.v.; oral:<br>2–3 × 30–60 | i.v. bei hypertensivem Notfall                                                                           | zusätzlich Stimulation zentraler Serotoninrezeptoren                                                                                      |
| Betablocker<br><b>1. Generation<br/>(nicht Beta-1-selektiv)</b> |                            |                                                                        |                            |                                                                                                          | Rebound-Effekt                                                                                                                            |
|                                                                 | Propranolol                | Inderal                                                                | 2–3 × 40–200               | koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, z. B. tachykardes Vorhofflimmern<br>Hyperthyreose        |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Sotalol                    | Sotacor, Sotastad, Sotahexal                                           | 2 × 40–160                 |                                                                                                          | Kontrolle des QTc-Intervalls!                                                                                                             |
|                                                                 |                            |                                                                        |                            | koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, z. B. tachykardes Vorhofflimmern                         |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Atenolol                   | Tenormin, Atehexal, Atenolan, Atenolol-Generika                        | 1 × 25–50                  |                                                                                                          |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Metoprolol                 | Beloc, Lanoc, Metoprolol-Generika                                      | 1–2 × 50–100               |                                                                                                          |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Metoprololsuccinat (CR/XL) | Seloken, Metohexal, Metoprololsuccinat-Generika                        | 1 × 47,5–190               | Bei der Indikation Herzinsuffizienz gilt ein anderes Dosierungs-Schema (siehe entsprechende Guidelines). |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Bisoprolol                 | Concor, Bisoprolol-Generika, Bilokord, Bisocor, Bisostad, Rivacor      | 1 × 5–10                   | Bei der Indikation Herzinsuffizienz gilt ein anderes Dosierungs-Schema (siehe entsprechende Guidelines). |                                                                                                                                           |
|                                                                 |                            |                                                                        |                            | koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen z. B. tachykardes Vorhofflimmern                          |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Nebivolol                  | Nomexor, Nebilan, Nebivolol-Generika                                   | 1 × 5                      |                                                                                                          | zusätzlich NO-medierte Vasodilatation                                                                                                     |
| <b>2. Generation<br/>(Beta-1-selektiv)</b>                      |                            |                                                                        |                            |                                                                                                          |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Carvedilol                 | Dilatrend, Carvedilol-Generika                                         | 1–2 × 12,5–25              | Bei der Indikation Herzinsuffizienz gilt ein anderes Dosierungs-Schema (siehe entsprechende Guidelines). | zusätzlich peripherer Alpha-1-Antagonist                                                                                                  |
|                                                                 | Labetalol                  | Trandate                                                               | nur i.v.                   | hypertensive Krise / hypertensiver Notfall                                                               | zusätzlich peripherer Alpha-1-Antagonist                                                                                                  |
| <b>3. Generation<br/>(zusätzlich<br/>vasodilatierend)</b>       |                            |                                                                        |                            |                                                                                                          |                                                                                                                                           |
|                                                                 | Alpha-Methyldopa           | Aldometil                                                              | 1–3 × 500–1000             | Schwangerschaftshypertonie                                                                               | zentraler Alpha-2-Agonist                                                                                                                 |
|                                                                 | Clonidin                   | Catapresan                                                             | Oral:<br>2 × 0,075–0,3     | Sedierung als möglicher Zusatznutzen<br>i.v. bei hypertensiver Krise / hypertensivem Notfall             | zentraler Alpha-2-Agonist und zentraler Imidazolin-Agonist und peripherer präsynaptischer Alpha-2-Agonist; Rebound-Phänomen beim Absetzen |
|                                                                 | Moxonidin                  | Normohex, Moxonibene, Moxonidin-Generika                               | 1 × 0,2–0,6                |                                                                                                          | zentraler Imidazolin-Agonist                                                                                                              |
| Zentral wirksame Sympathikolytika                               | Rilmenidin                 | Iterium                                                                | 1–2 × 1                    |                                                                                                          | zentraler Imidazolin-Agonist                                                                                                              |

\*Vor Anwendung der Medikamente beim individuellen Patienten ist unbedingt die Fachinformation zu konsultieren.

**Tabelle 3:** Ausgewählte Kontraindikationen gegen Medikamente, die den Sympathikus beeinflussen (zusätzlich zu Überempfindlichkeit gegen die jeweilige Substanz); Quelle: Austria Kodex-Fachinformation; hinsichtlich der Anwendung bei Nieren- und Leberinsuffizienz sowie in Schwangerschaft und Stillperiode bitte zusätzlich die aktuelle Fachinformation beachten!

| <b>Absolute Kontraindikation</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alphablocker                      | Orthostatische Hypotonie, benigne Prostatahyperplasie PLUS Stauung oder chronische Infektion der oberen Harnwege oder Blasensteine (Doxazosin); Überlaufinkontinenz; Miktionsynkopen (Terazosin)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Betablocker                       | akute Herzinsuffizienz; kardiogener Schock; AV-Block II. oder III. Grades; Sinusknotensyndrom; sinuatrialer Block; symptomatische Bradykardie; symptomatische Hypotonie; schweres Asthma bronchiale oder schwere, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; schwere Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit; schwere Formen des Raynaud-Syndroms; metabolische Azidose; unbehandeltes Phäochromozytom; Prinzmetal-Angina; Hypoglykämie-neigung (Propranolol); Hypokaliämie (Sotalol), Hypomagnesiämie (Sotalol) |
| Zentral wirksame Sympathikolytika |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Alpha-Methylidopa                 | aktive Leberkrankungen oder eine anamnestische Lebererkrankung aufgrund einer früheren Behandlung mit Methylidopa; gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern; Depression in der Anamnese; schwere Nierenfunktionsstörungen; Katecholamin-produzierender Tumor wie Phäochromozytom oder Paragangliom; Coombs-positive hämolytische Anämie; schwere Herzinsuffizienz; Porphyrrie                                                                                                                                                   |
| Clonidin                          | Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, z. B. Sinusknotensyndrom oder AV-Block II. oder III. Grades; Bradykardie unter 50 Schlägen pro Minute; Depressionen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Moxonidin                         | Sick-Sinus-Syndrom oder sinuatrialer Block; Bradykardie (< 50 Schläge/min Ruhe); AV-Block II. oder III. Grades; Herzinsuffizienz; maligne Arrhythmien; schwere Lebererkrankung; GFR < 30ml/min; Angioödem; Claudicatio intermittens; Mb Parkinson; epilept. Erkrankungen; Glaukom; Depressionen                                                                                                                                                                                                                               |
| Rilmenidin                        | schwere Depression; stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

### Experimentelle Ansätze

**Stickstoffmonoxid (NO)** spielt eine wichtige Rolle in der endothelabhängigen Vasodilatation, die Produktion erfolgt u.a. über endotheliale NO-Synthase (eNOS). Seine verminderte Bioverfügbarkeit wurde bei Hypertonie schon mehrfach nachgewiesen. Im zentralen Nervensystem existiert ebenso eine – neuronale – NO-Synthase, die bei der Regulation des zentralen Sympathikotonus eine Rolle spielt (nNOS). In experimentellen Modellen führt eine Hemmung dieser nNOS zur Sympathikusaktivierung und Blutdrucksteigerung. Ein klinisches Korrelat stellt der endogene NOS-Hemmer ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) dar, der bei Niereninsuffizienz stark erhöhte Plasmakonzentrationen aufweist. Die sympathische Aktivierung bei Niereninsuffizienz wurde ja bereits besprochen.

**Reaktive Sauerstoffspezies (ROS;** „freie Sauerstoffradikale“): Die Verfügbarkeit von NO hängt stark von der Balance zwischen ROS und antioxidativen Schutzmechanismen ab. Erhöhte ROS-Spiegel wurden bei primärer Hypertonie nachgewiesen. ROS dürfte neben den Wirkungen auf NOS eine direkte Aktivierung des zentralen Sympathikus bewirken. Die Versuche, mittels antioxidativer Vitamine (C, E) den Blutdruck zu senken, blieben jedoch erfolglos. Erfolgversprechend ist körperliches Training, das u.a. auf diesem Weg blutdrucksenkend wirkt. Auch Statine zeigen als einen der „pleiotropen“ Effekte eine Verminderung von ROS und eine Erhöhung der zentralen nNOS. Bei Menschen konnte durch 20 mg Atorvastatin täglich eine Verminderung der sympathischen Aktivität der Skelettmuskelgefäße um 20% und eine Verbesserung der Baroreflexsensitivität um 44 % erzielt werden.

### Interventionelle antihypertensive Therapie

Vor der Einführung wirksamer antihypertensiver Medikamente war die chirurgische Sympathikusdenervierung eine Methode, die in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts bei schwerer Hypertonie erfolgreich angewandt wurde und sogar zu einer Mortalitätssenkung führte. Aufgrund des inak-

zeptablen Nebenwirkungsprofils wurde die Methode aber nach Einführung wirksamer Medikamente rasch verlassen.

Eine minimal-invasive Weiterentwicklung ist die interventionelle renale Sympathikusdenervierung. Dabei wird über einen Katheter, der im Lumen der Nierenarterien liegt, mittels Radiofrequenz- oder Ultraschallenergie eine partielle Verödung der in der Adventitia der Nierenarterien liegenden sympathischen Nervenfasern erzielt. Das Wirkprinzip (die Reduktion der Sympathikusaktivität um bis zu 50 %) wurde experimentell am Menschen nachgewiesen. Die ersten klinischen Studien bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie waren sehr erfolgversprechend, ebenso Registerdaten aus Österreich zur Anwendung der Methode im klinischen Alltag. Die erste randomisierte Doppelblindstudie brachte neutrale Ergebnisse, wobei leider sowohl die positiven als auch die neutralen Studien schwerwiegende Mängel im Design und in der Durchführung aufwiesen. Wesentliche Komplikationen der Methode sind nicht bekannt. Zuletzt konnte in sorgfältig durchgeführten randomisierten Doppelblindstudien unter Einbeziehung einer Schein-Prozedur (und somit höchsten Qualitätskriterien entsprechend) bewiesen werden, dass die renale Sympathikusdenervierung sowohl mit Radiofrequenz als auch mit Ultraschall eine Blutdrucksenkung bewirkt. Laufende Studien werden vermutlich zeigen, welche Patienten am meisten von diesen Interventionen profitieren.

Eine weitere Therapie der schweren Hypertonie ist ein chirurgisch implantierbarer Baroreflexstimulator. Durch kontinuierliche Stimulation im Karotissinus über einen speziellen Schrittmacher kann eine dauerhafte Blutdrucksenkung erzielt werden. Eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilitäts-basierenden Maßzahlen der Sympathikusaktivität konnte gezeigt werden. Weitere Studien sind jedoch auch hier notwendig.

### Die Rolle der Antisympathikolytika in rezenten Hypertonie-Guidelines

In den rezenten US-Guidelines werden Alphablocker, Betablocker und zentral wirksame Antihypertensiva als „secondary



agents“ bezeichnet. In den Europäischen (ESC/ESH) Guidelines, die für die meisten Patienten eine initiale antihypertensive Kombinationstherapie empfehlen, sind Betablocker bei Herzerkrankungen (koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Arrhythmien) Bestandteil der Initialtherapie, Alpha-blocker und zentral wirksame Antihypertensiva werden als Reservemedikamente bei resistenter Hypertonie diskutiert.

## PD Dr Thomas Weber



1. Oberarzt an der Kardiologischen Abteilung im Klinikum Wels-Grieskirchen. Past-Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.

## ■ Interessenkonflikt

T.W. erhielt in den vergangenen Jahren Vortragshonorare von Astra Zeneca, Novartis, Menarini, Servier, Merck, Takeda, Boehringer Ingelheim, MSD, boso, Jacobi Pharma.

## Literatur:

1. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1058–66.
2. Fisher J, Fadel PJ. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension. *Exp Physiol* 2010; 95: 572–80.
3. Oparil S et al. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139: 761–76.
4. McMurray JJV et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
5. Williams B, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
6. Whelton PK, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension* 2018; 71: e13–e115.
7. Cruickshank JM. The modern role of betablockers in cardiovascular medicine. People's medical publishing house – USA, 2011.
8. Mann SJ. Neurogenic essential hypertension revisited: the case for increased clinical and research attention. *Am J Hypertens* 2003; 16: 881–8.

Fachkurzinformation zum Inset auf der 2. Umschlagseite

**LisAm® 10 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium; (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LisAm® 20 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LisAm® 20 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 10 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. LisAm® ist als Substitutionstherapie für erwachsene Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis angemessen eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Bezogen auf Lisinopril: Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern. Hereditäres oder idiopathisches Angioödem. Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die gleichzeitige Anwendung von LisAm® mit Alikiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Bezogen auf Amlodipin:** Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Derivate. Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels (hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Bezogen auf LisAm®: Alle oben beschriebenen Gegenanzeigen, die sich auf die individuellen Einzelbestandteile beziehen, beziehen sich ebenso auf die feste Kombination LisAm®. Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker, Lisinopril und Amlodipin; **ATC-Code:** C09BB03. **LisAm® 10 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LisAm® 20 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LisAm® 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at. **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:** 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 Alikiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. **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; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg:** Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg:** Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen. Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **In Bezug auf Ramipril:** Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin mit Alikiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Ramipril darf nicht bei hypotonischen oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden. **In Bezug auf Amlodipin:** Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Calciumkanalblocker. **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.**

2019\_07\_Kombinationspräparate\_JH\_L01

### Ärztlicher Herausgeber:

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie

### Lecture Board:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie, interner Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, Krankenhaus St. Josef, Braunau

Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

### DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Hypertonie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche  OK

**meindfp.at**

**akademie der ärzte**

Aktuelles E-Learning DFP-Konto SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning > Fortbildungen > Detail

**E-Learning**

- Fortbildungen
- Statistik

**DFP-Konto**

- Übersicht
- Kontodetails
- Punkte buchen
- Diplome

**Die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese und Behandlung der arteriellen Hypertonie**

AUTOR T. Weber

**1. Wie kann man die Aktivität des sympathischen Nervensystems messen? (3 Antworten richtig)**

a) Mikroneurographie, b) Noradrenalin-Spillover, c) Körpertemperatur, d) Pulsdruck, e) Herzfrequenzvariabilität

**2. Bei welchen Hypertonieformen ist der Sympathikotonus erhöht? (3 Antworten richtig)**

a) terminale Niereninsuffizienz  
b) Cushing-Syndrom  
c) Adipositas-assoziierte Hypertonie  
d) Hypertonie assoziiert mit Schlaf-Apnoe-Syndrom  
e) primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

**3. Welche Substanzen sind zentral antihypertensiv wirksam (zentrale Sympathikolytika)? (3 richtige Antworten)**

a) Terazosin, b) Atenolol, c) Rilmenidin, d) Alpha-Methyldopa, e) Clonidin

**4. Welche therapeutischen Ansatzpunkte zur Blutdrucksenkung durch Reduktion des zentralen Sympathikotonus sind etabliert? (3 richtige Antworten)**

a) Gewichtsreduktion  
b) zentral wirksame Sympathikolytika (z. B. Moxonidin, Rilmenidin)  
c) Alphablocker (z.B. Doxazosin, Terazosin)  
d) Ausdauertraining  
e) Reduktion freier Sauerstoffradikale durch Vitamin C und E

**5. Betablocker zählen in den Europäischen Blutdruck-Guidelines zu den antihypertensiv wirksamen Medikamenten erster Wahl bei ... (2 Antworten richtig)**

a) unkomplizierter primärer Hypertonie  
b) arterieller Hypertonie mit begleitender koronarer Herzerkrankung  
c) arterieller Hypertonie mit hoher Blutdruckamplitude des älteren Menschen  
d) arterieller Hypertonie und tachykardem Vorhofflimmern  
e) arterieller Hypertonie und Asthma bronchiale

**6. Klinische Hinweise auf das Vorliegen einer sog. neurogenen Hypertonie sind ... (3 Antworten richtig)**

a) Mondgesicht, b) hohe Ruhe-Herzfrequenz, c) Adipositas, d) Strömungsgeräusch Nierenarterien, e) chronische Angstzustände

**Dr. Max Mustermann**

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

[Abmelden](#)

**Schnelleinstieg**

- Fortbildungen suchen
- Veranstaltungen
- E-Learning Angebot
- ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter <https://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

# Endokrine Hypertonie

S. Pilz, V. Theiler-Schwetz, M. Pandis, C. Trummer

**Kurzfassung:** Die endokrine Hypertonie ist die häufigste sekundäre Hypertonieform und betrifft ca. 5 bis 15 % aller hypertensiven Patienten. Eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie von sekundären Hypertonieformen kann zu einer partiellen oder vollständigen Heilung der arteriellen Hypertonie führen und bewirkt folglich auch eine signifikante Reduktion von Morbidität und Mortalität.

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist bei weitem die häufigste endokrine Hypertonieform mit einer Prävalenz von ca. 5 bis 10 % bei arteriellem Hypertonus. Eine Abklärung auf eine sekundäre endokrine Hypertonie sollte grundsätzlich nur bei begründetem klinischen Verdacht erfolgen, wobei beim PHA ein sehr weitreichendes Screening bei ca. jedem 2. Hypertoniepatienten (v.a. bei resistentem Hypertonus) erfolgen sollte. Auch beim Phäochromozytom/Paragangliom sollte die Schwelle zur Abklärung sehr niedrig angesetzt werden.

Obwohl sekundäre Hypertonieformen sehr häufig sind, werden viele Patienten nicht oder

zu spät diagnostiziert und therapiert, wobei diesbezüglich geschätzt wird, dass über 90 % der PHA-Fälle unerkannt bleiben. Es sind daher unbedingt Maßnahmen erforderlich, um diese diagnostische und therapeutische Lücke zu schließen, sodass das Outcome von Patienten mit arterieller Hypertonie verbessert werden kann.

**Schlüsselwörter:** sekundäre Hypertonie, primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Diagnostik, Therapie

**Abstract: Endocrine Hypertension.** Endocrine hypertension is the most frequent cause of secondary hypertension affecting approximately 5 to 15% of hypertensive patients. Early diagnosis and therapy of endocrine forms of hypertension can partially or totally cure arterial hypertension thus translating into significantly reduced morbidity and mortality.

Primary aldosteronism (PA) is by far the most common endocrine form of hypertension with

a prevalence of about 5 to 10% in hypertensive patients. In general, diagnostics for endocrine hypertension should only be performed in case of a high clinical suspicion, but for PA a wide screening in about every second hypertensive patient (in particular in resistant hypertension) is recommended. The barrier to diagnostic procedures for pheochromocytoma/paraganglioma should also be low.

Although endocrine forms of hypertension are very common, many affected patients are not or too late diagnosed and treated, and it is estimated that over 90% of PA cases remain unrecognized. Therefore, actions are required to close this diagnostic and treatment gap in order to improve the outcome of patients with arterial hypertension. **J Hyperton 2019; 23 (1): 25–34.**

**Keywords:** secondary hypertension, primary hyperaldosteronism, pheochromocytoma, diagnostics, therapy

## ■ Einleitung

Eine sekundäre Hypertonie ist eine spezifische, kausal therapierbare Hypertonieform [1–5]. Die endokrine Hypertonie ist hierbei die häufigste sekundäre Hypertonieform mit einer Prävalenz von ca. 5 bis 15 % bei Patienten mit arteriellem Hypertonus [1–5]. Eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie von sekundären Hypertonieformen kann zu einer partiellen oder vollständigen Heilung der arteriellen Hypertonie führen und bewirkt folglich auch eine signifikante Reduktion von Morbidität und Mortalität [1–5].

Bei den verschiedenen endokrinen Hypertonieformen ist der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) mit Abstand am häufigsten mit einer Prävalenz von ca. 5 bis 10 % [1–9]. Eine Übersicht über die endokrinen Hypertonieformen findet sich in Tabelle 1. Neben dem PHA hat hier auch das Phäochromozytom/Paragangliom als Leitsymptom eine arterielle Hypertonie [10, 11]. Bei den meisten anderen endokrinen Hypertonieformen ist, abgesehen von seltenen genetischen Formen, die arterielle Hypertonie nur fakultativ bzw. als Begleitsymptom einer ansonsten anderweitig klinisch apparenten Erkrankung (wie z. B. Cushing-Syndrom) vorhanden [3–5].

Ein generelles Screening auf endokrine Hypertonieformen bei allen Patienten mit arterieller Hypertonie wird nicht empfohlen, sondern es sollte je nach Anamnese, Klinik bzw. Laborbefunden eine gezielte Diagnostik erfolgen [1–9]. Bevor die spezifischen endokrinen Hypertonieformen in diesem Artikel

**Tabelle 1:** Endokrine Hypertonieformen (adaptiert nach [5])

### Adrenal bedingte Ursachen

1. Primärer Hyperaldosteronismus
2. Phäochromozytom/Paragangliom
3. Cushing-Syndrom
4. Hyperdeoxykortikosteronismus
  - a) Adrenogenitales Syndrom (AGS) mit 11 $\beta$ -Hydroxylase- oder 17-Hydroxylase-Mangel
  - b) Deoxykortikosteron (DOC) produzierender Tumor
  - c) Glukokortikoid-Resistenz

### Apparenter Mineralokortikoid-Exzess/11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel

1. Genetisch bedingt: Syndrom des apparenten Mineralokortikoid-exzesses
2. Erworben: Lakritze, Cushing-Syndrom (v.a. ektopes Cushing-Syndrom)

### Liddle-Syndrom und Gordon-Syndrom

### Primärer Hyperparathyreoidismus

### Hypophysär bedingte Ursachen

1. Akromegalie
2. Morbus Cushing

### Sekundärer Hyperaldosteronismus: renovaskuläre Hypertonie, Renin-produzierender Tumor

### Schilddrüsenfunktionsstörungen

1. Hypothyreose
2. Hyperthyreose

ausgeführt werden, sei auf spezielle Charakteristika verwiesen, die generell verdächtig auf eine sekundäre Hypertonieform sind (siehe Tabelle 2) [1].

## ■ Primärer Hyperaldosteronismus (PHA)

Der PHA (klassischerweise auch bekannt als Conn-Syndrom) ist definiert als „eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Aldosteron-Sekretion unangemessen zu hoch in Bezug auf

Eingelangt am: 27.02.2019, angenommen nach Review am: 03.06.2019  
Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

**Korrespondenzadresse:** Assoz. Prof. PD Dr. Stefan Pilz, PhD, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: stefan.pilz@chello.at

**Tabelle 2:** Patientencharakteristika mit Verdacht auf sekundäre Hypertonie (adaptiert nach [1])

Junger Patient (< 40 Jahre) mit Grad-2-Hypertonie oder Auftreten eines arteriellen Hypertonus in der Kindheit

Akute Verschlechterung einer Hypertonie bei Patienten mit vormalig dokumentierter chronisch stabiler Normotension

Resistenter arterieller Hypertonus

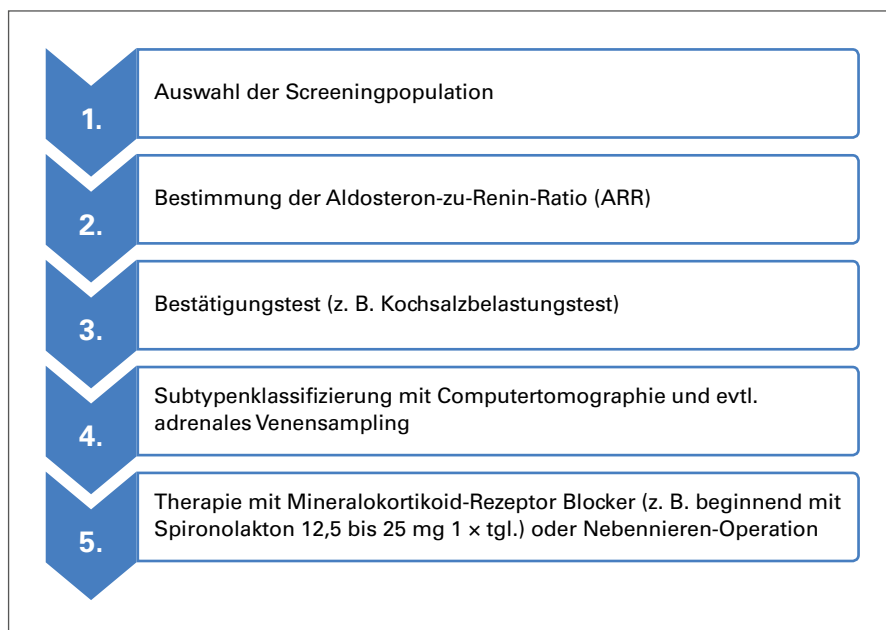
Schwere (Grad 3) Hypertonie oder hypertensiver Notfall

Ausgeprägter Hypertonie-bedingter Organschaden

Klinische oder biochemische Hinweise auf endokrine Hypertonie oder chronische Nierenerkrankung

Klinische Hinweise auf ein obstruktives Schlafapnoesyndrom

Symptome mit Verdacht auf Phäochromozytom oder Familienanamnese eines Phäochromozytoms

**Abbildung 1:** 5 Schritte bei Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus

den Salz- (Natrium-) Status, relativ autonom von wichtigen Regulatoren der Aldosteron-Sekretion (Angiotensin II und Kalium) und nicht suppressierbar durch Salzbelastung ist“ [6, 7]. Als häufigste endokrine Hypertonieform findet man diese Erkrankung bei ca. 5–10 % (in manchen Literaturstellen auch bis 20 %) aller Patienten mit arterieller Hypertonie, wobei die Prävalenz mit steigenden Blutdruckwerten zunimmt [6–9]. Diagnostik und Therapie des PHA kann man grob vereinfacht in 5 Schritten zusammenfassen (Abbildung 1).

Die mit Nachdruck zu betonende klinische Bedeutung des PHA liegt darin begründet, dass Patienten mit PHA im Vergleich zu primärer/essentieller arterieller Hypertonie, selbst bei gleichen Blutdruckwerten, ein massiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben [9, 12, 13]. Dies wird u.a. durch verschiedene blutdruckunabhängige, z. B. pro-inflammatorische und pro-thrombotische Effekte von Aldosteron bewirkt, da der Mineralokortikoid-Rezeptor (MR) auch in verschiedensten Organen exprimiert wird [13]. Klassischerweise bewirkt Aldosteron jedoch eine verminderte renale Natriumausscheidung und erhöhte Kaliumausscheidung, weswegen Patienten

**Tabelle 3:** Indikationen zur Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus

Blutdruck über 150/100 mm Hg bei drei Messungen an unterschiedlichen Tagen

Resistenter arterieller Hypertonus mit Blutdruck über 140/90 mm Hg trotz Therapie mit 3 antihypertensiven Medikamenten (inklusive eines Diuretikums)

Kontrollierter arterieller Hypertonus (Blutdruck < 140/90 mm Hg) mit jedoch vier oder mehr antihypertensiven Medikamenten

Arterieller Hypertonus mit spontaner oder Diuretika-induzierter Hypokaliämie

Arterieller Hypertonus bei Nebennieren-Inzidentalom

Arterieller Hypertonus bei Schlafapnoe-Syndrom

Arterieller Hypertonus und Familienanamnese eines in jungen Jahren (< 40 Jahre) aufgetretenen arteriellen Hypertonus oder zerebrovaskulären Ereignisses

Alle hypertensiven erstgradig Verwandten eines Angehörigen mit primärem Hyperaldosteronismus

mit PHA häufig, jedoch keinesfalls obligat, eine Hypokaliämie aufweisen. Die bei einem PHA erhöhte Natriumretention führt zu erhöhter Vasopressin-Freisetzung mit konsekutiv erhöhter Wasserrückresorption in der Niere und erhöhtem Durst, wodurch sich in der Regel keine Hyponatriämie entwickelt, aber der Blutdruck ansteigt [13]. Diese Volumsexpansion führt auch zur vermehrten Freisetzung von atrialen natriuretischen Peptiden (ANP) sowie zu einer Suppression von Adrenalin und zu einer glomerulären Hyperfiltration [13]. Da es beim PHA durch diverse Aldosteron-Effekte (u.a. Natriumretention, RR-Anstieg etc.) zu einer Supprimierung des Renins kommt, resultiert eine Erhöhung des Aldosteron-zu-Renin-Quotienten (= Aldosteron-zu-Renin-Ratio [ARR]), der somit auch als Screeningtest für diese Erkrankung empfohlen wird [6, 7].

Gemäss aktuellen Richtlinien wird bei den in Tabelle 3 aufgelisteten Konstellationen ein Screening auf einen PHA mittels Bestimmung der ARR empfohlen, da bei diesen Patienten (v.a. auch in der Kombination Hypokaliämie und resistenter arterieller Hypertonie) die Vortestwahrscheinlichkeit für einen PHA deutlich erhöht ist [6, 7]. Eine Umsetzung dieser Empfehlungen bedeutet, dass in etwa bei jedem zweiten Patienten mit arterieller Hypertonie eine ARR-Bestimmung durchgeführt werden sollte. Dieses Screening wird jedoch in der klinischen Routine kaum umgesetzt, weswegen vermutlich über 90 % der Patienten mit PHA derzeit nicht diagnostiziert und somit auch weitgehend untherapiert sind [14–16].

Es gibt jedoch zahlreiche Faktoren, die neben der Labormethodik einen Einfluss auf die ARR haben, wobei in der klinischen Routine zu berücksichtigende Einflußgrößen auf die ARR gemäss den Richtlinien der Endocrine Society in Tabelle 4 aufgelistet sind. Die prominenteste Empfehlung ist, dass MR-Blocker (z. B. Spironolaktone) für zumindest 4 Wochen vor Bestimmung der ARR abgesetzt werden sollten, wohingegen die Richtlinien explizit erwähnen, „dass in vielen Fällen die ARR trotz fortgeführter Medikamenteneinnahme (z. B. ACE-Hemmer oder Betablocker) oder anderer suboptimaler Bedingungen der Testung ausreichend interpretiert werden



**Tabelle 4: Auswahl wichtiger Faktoren\* für die Bestimmung und Interpretation der Aldosteron-zu-Renin-Ratio (ARR) (adaptiert nach [6])**

Hypokaliämie ausgleichen (Cave: Hypokaliämie supprimiert Aldosteron; falsch negative ARR bei schwerer Hypokaliämie möglich).

Normale Kochsalzzufuhr

Folgende Medikamente sollten zumindest 4 Wochen vor der ARR-Testung abgesetzt werden: Spironolakton, Eplerenon, Amilorid, Triamteren (ggf. passager ersetzen durch z. B. Doxazosin oder Verapamil).

Die Blutabnahme sollte am Vormittag nach 5–15 Minuten im Sitzen erfolgen, nachdem der Patient schon zumindest 2 Stunden wach (aus dem Bett) ist (Cave: beim Hinlegen reduziert sich die ARR).

Verarbeitung der Proben bis zur Zentrifugierung bei Raumtemperatur (nicht im Eis); danach ggf. schnell einfrieren.

Bzgl. Interpretation der ARR sind folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Junge Frauen haben relativ häufig falsch erhöhte ARR-Werte wegen einerseits oralen Kontrazeptiva (diese reduzieren Renin) und wegen der antimineralokortikoiden Wirkung des Progesterons (Cave: 2. Zyklushälfte häufig erhöhte ARR).
- Ältere Menschen und Patienten mit Niereninsuffizienz haben häufig höhere ARR.
- Diuretika, ACE-Hemmer und AT2-Blocker reduzieren die ARR (durch Reninanstieg) und Betablocker erhöhen die ARR (durch Reninabfall).

\*Es handelt sich um eine Auswahl verschiedener Faktoren für die Bestimmung und Interpretation der ARR, die bei weitem nicht vollständig ist.

kann“ [6, 7]. Bei grenzwertigen Ergebnissen ist jedoch eine Wiederholung der Untersuchung nach Optimierung der Einflussfaktoren in Betracht zu ziehen.

In der Laboranalytik kann bei der Reninbestimmung entweder die Konzentration des Renins oder aber, was seltener anzutreffen und aufwendiger ist, die enzymatische Aktivität von Renin gemessen werden, welches als Protease das Angiotensinogen in das Angiotensin I umsetzt. Die Herausforderung bei der Interpretation der ARR liegt darin, dass es gemäß Richtlinien der Endocrine Society unterschiedliche Cut-off-Werte für eine positive/pathologische ARR gibt, welche in Tabelle 5 aufgelistet sind [6, 7, 17]. Zusätzlich zur erhöhten ARR wird für einen positiven Screeningtest eines PHA teilweise auch gefordert, dass das Aldosteron im Plasma einen bestimmten Grenzwert überschreitet, wobei diesbezüglich in der Literatur Werte von 6–15 ng/dL angegeben werden [6]. Jedes Zentrum ist somit gefordert, einen lokalen Cut-off-Wert in Hinblick auf die jeweilige Laboranalytik zu etablieren.

Wenn man schliesslich eine eindeutig pathologisch erhöhte ARR festgestellt hat, ist dies alleine in den meisten Fällen noch nicht diagnostisch für einen PHA, da es sich nur um einen Screeningtest handelt, der einen sogenannten Bestätigungstest erfordert. In den Richtlinien wird jedoch festgehalten, dass man bei einer eindeutigen Laborkonstellation, d. h. bei spontaner Hypokaliämie mit Plasma-Aldosteron > 20 ng/dL und supprimiertem Renin (unter dem Detektionslimit des Assays) ohne Bestätigungstest bereits die Diagnose PHA stellen kann [6, 7]. Bei pathologisch erhöhter ARR sollte ansonsten einer der in Tabelle 6 angeführten Bestätigungstests durchgeführt werden, wobei dies sowie auch die weitere Abklärung an einem Zentrum mit entsprechender Expertise durchgeführt werden sollte.

Bei positivem Bestätigungstest und somit biochemisch verifiziertem PHA wird gemäß Richtlinien zur Subtypenklassifizierung (siehe Tabelle 7 bzw. Subtypen des PHA), vor allem zur Differenzierung des Aldosteron-produzierenden Adenoms von der bilateralen adrenalen Hyperplasie sowie zur Diagnostik eines extrem seltenen Aldosteron sezernierenden Karzinoms, eine radiologische Bildgebung (in erster Linie Nativ-CT) empfohlen, ggf. mit anschließendem adrenalen Venensampling [6, 7]. Bezüglich der Subtypenklassifizierung zeigte eine rezente randomisierte Studie jedoch keinen relevanten Unterschied im Outcome bei PHA-Patienten, die entweder gemäß dem Ergebnis des adrenalen Venensamplings oder gemäß CT-Befund (OP-Indikation bei einseitiger adrener Raumforderung von  $\geq 7$  mm) therapiert wurden [18]. Dies stellt die Empfehlung der Endocrine Society in Frage, welche bis auf junge Patienten (Alter < 35 Jahre) mit einseitiger Nebennierenraumforderung, Hypokaliämie und ausgeprägtem Aldosteronexzess, zur Subtypenklassifizierung ansonsten ein adrenales Nebennierenvenensampling empfiehlt [6, 7].

In der **Therapie des PHA** wird bei Patienten mit beidseitiger adrener Erkrankung eine MR-Blocker-Therapie empfohlen. Dies wird auch bei Patienten mit PHA empfohlen, die unwillig oder untauglich für eine Operation sind bzw. auch bei Patienten mit erhöhter ARR, die eine weitere Abklärung/Untersuchung ablehnen. Als MR-Blocker wird primär Spironolakton in einer Startdosis von 12,5 bis 25 mg einmal täglich empfohlen. Je nach klinischem Ansprechen kann diese Dosis schrittweise auf bis zu maximal 100 mg pro Tag angehoben werden. Durch agonistische Wirkungen am Progesteron-Rezeptor und antagonistische Wirkung am Androgen-Rezeptor kann Spironolakton zu diversen Nebenwirkungen führen, wie z. B. Gynäkomastie,

**Tabelle 5: Aldosteron-zu-Renin-Ratio- (ARR-) Cut-off-Werte gemäß der Richtlinie der Endocrine Society (nach [1])**

|                     | Renin-Konzentration<br>(mU/L) | Renin-Konzentration<br>(ng/L) | Reninaktivität<br>(ng/ml/h) | Reninaktivität<br>(pmol/L/min) |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Aldosteron (ng/dL)  | 2,4*                          | 3,8                           | 20                          | 1,6                            |
|                     | 3,7                           | 5,7                           | 30                          | 2,5                            |
|                     | 4,9                           | 7,7                           | 40                          | 3,1                            |
| Aldosteron (pmol/L) | 91                            | 144                           | 750                         | 60                             |
|                     | 122                           | 192                           | 1000                        | 80                             |

Die Cut-off-Werte sind u. a. von der verwendeten Labormethode abhängig.

\*Cut-off-Wert der Medizinischen Universität Graz (für den IDS-Assay, welcher auch am Universitätsklinikum Innsbruck und Linz sowie im LKH Steyr in Verwendung ist; teils auch niedrigerer Cut-off d. h. 1,12 ng/dL/mU/L für diesen Assay in Verwendung) [6, 17]

**Tabelle 6:** Bestätigungstests für den primären Hyperaldosteronismus gemäss Endocrine Society Guideline (nach [6])**1) Intravenöser Kochsalzbelastungstest**

Durchführung: Infusion 2 Liter physiologischer Kochsalzlösung über 4 Stunden; Beginn sollte zwischen 8:00 und 9:30 Uhr vormittags sein und der Patient sollte vor der Infusion schon 1 Stunde liegen und dann während der Infusion liegen bleiben.

Blutabnahme mit Bestimmung von Aldosteron, Renin, Kalium und Kortisol vor dem Beginn und nach dem Ende der Infusion.

Interpretation des Aldosterons am Testende: > 10 ng/dL = positiv; < 5 ng/dL = negativ; 5–10 ng/dL = Graubereich; ≥ 6,8 ng/dL bester Cut-off

Cave: Hohes Kortisol am Testende könnte Stressbelastung anzeigen, mit evtl. falsch hohem Aldosteron; schwere Hypokaliämie sollte vermieden werden, da dies zu falsch niedrigem Plasma-Aldosteronwerten führen kann.

**2) Fludrokortison-Suppressionstest**

Durchführung: Die Patienten erhalten 0,1 mg Fludrokortison (Astonin H®) alle 6 Stunden über 4 Tage gemeinsam mit KCl-Supplementen, um einen Serumkaliumwert um 4 mmol/L zu erreichen/halten (4 mal tgl. Kalium messen) und NaCl-Supplemente (30 mmol dreimal täglich zu den Mahlzeiten), um eine Harnnatriumausscheidung von zumindest 3 mmol/kg Körpergewicht zu erreichen.

Bestimmung von Aldosteron und Reninaktivität am Tag 4 um 10:00 Uhr in sitzender Position (plus Kortisol um 7:00 und 10:00 Uhr).

Interpretation: Positiver Test bei Aldosteron am Tag 4 um 10:00 Uhr > 6 ng/dL, vorausgesetzt dass Reninaktivität < 1 ng/ml/h ist und dass das Kortisol um 10:00 niedriger als um 7:00 ist (um einen ACTH-Effekt auszuschließen).

**3) Oraler Kochsalzbelastungstest**

Durchführung: Die Patienten sollen ihre orale Kochsalzaufnahme auf über 200 mmol (ca. 6 g) pro Tag für 3 Tage erhöhen und das ganze durch Bestimmung der 24h-Harnnatriumausscheidung verifizieren.

Bestimmung des Harnaldosterons im 24h-Sammelharn (vom Morgen des Tag 3 bis zum Morgen des Tag 4).

Interpretation des Harnaldosterons: < 10 µg/24h = negativ; > 12–14 µg/24h = positiv

**4) Captopril-Test**

Durchführung: Nach 1 Stunde Sitzen oder Stehen erhalten die Patienten Captopril 25–50 mg oral.

Bestimmung der Reninaktivität, Androsteron und Kortisol zum Zeitpunkt 0 sowie 1 und 2 Stunden nach Captoprileinahme, wobei die Patienten nach Captoprileinahme bis zum Testende sitzen sollen.

Interpretation: Aldosteron soll physiologischerweise um > 30 % supprimiert werden; bei primärem Hyperaldosteronismus bleibt Aldosteron hoch und die Reninaktivität bleibt supprimiert.

**Tabelle 7:** Subtypen des primären Hyperaldosteronismus (adaptiert nach [8])

|                                                                  | Prävalenz (%) |
|------------------------------------------------------------------|---------------|
| Aldosteron-produzierendes Adenom (APA)                           | 30            |
| Bilaterale (idiopathische) adrenale Hyperplasie (BAH)            | 60            |
| Primäre (unilaterale) adrenale Hyperplasie                       | 2             |
| Aldosteron-produzierendes Nebennierenkarzinom                    | < 1           |
| Familiärer Hyperaldosteronismus (FH)                             |               |
| – Glukokortikoid supprimierbarer Hyperaldosteronismus (FH Typ 1) | < 1           |
| – FH Typ 2 (BAH oder APA)                                        | < 6           |
| – FH Typ 3 (KCNJ5-Mutation)                                      | < 1           |
| – FH Typ 4 (CACNA1H-Mutation)                                    | < 0,1         |
| Ektope Aldosteron-produzierende Adenome oder Karzinome           | < 0,1         |

reduzierte Libido oder Zyklusunregelmäßigkeiten (Cave: Spironolakton ist in der Schwangerschaft kontraindiziert), wobei die Nebenwirkungen dosisabhängig sind. Da natürlich auch Hyperkaliämien und ein akutes Nierenversagen als Nebenwirkungen bei MR-Blocker-Therapie auftreten können, sollten regelmäßig Kontrollen der Elektrolyte und des Kreatinins, z. B. innerhalb 1 Woche (bzw. besser noch innerhalb von 3 Tagen) und 4 Wochen nach Therapieeinleitung erfolgen.

Eine Alternative zu Spironolakton ist Eplerenon, welches ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hat und v.a. beim Auftreten einer Gynäkomastie unter Spironolakton mit einer Startdosis von 25 mg 1-0-1 tgl. verschrieben werden kann. Evtl. kann auch, v.a. bei Nebenwirkungen auf MR-Blocker, eine Therapie mit Amilorid verabreicht werden, welches den epithelialen Natriumkanal (ENaC) inhibiert, der auch das hauptsächliche Wirkungsziel der MR-Blocker darstellt. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die PATHWAY-2 Studie gezeigt hat, dass bei resistenter arterieller Hypertonie die blutdrucksenkende

Wirkung von Spironolakton auch bei Patienten ohne PHA mit der ARR direkt korrelierte und Spironolakton sowie Amilorid anderen antihypertensiven Medikamenten überlegen war [19]. Bezüglich der medikamentösen Therapie des PHA gibt es zudem Hinweise, dass die Aufhebung einer Reninsuppression unter der Therapie mit MR-Blockern indikativ für ein gutes Therapieansprechen ist [20].

Bei einseitigem PHA (meistens Aldosteron produzierendes Adenom, selten auch einseitige adrenale Hyperplasie) wird eine unilaterale Adrenalektomie empfohlen, da man dadurch eine lebenslange medikamentöse Therapie evtl. vermeiden kann, die vermutlich auch in Bezug auf harte klinische Endpunkte unterlegen ist. Präoperativ wird eine MR-Blocker-Behandlung empfohlen, um einerseits eine gute Blutdruckeinstellung und einen Kaliumausgleich zu erreichen und um andererseits einen postoperativen Hypoaldosteronismus (durch präoperative Stimulierung der kontralateralen Nebenniere im Rahmen einer MR-Blocker-Therapie) zu vermeiden. MR-Blocker sind (genauso wie Kalium-Supplemente) postoperativ sofort abzusetzen. Postoperativ sollten regelmäßig Elektrolyt- (Kalium-) Bestimmungen erfolgen, wobei manche Zentren in den ersten Tagen (bis Tag 4 bzw. bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus) tägliche Kontrollen empfehlen und auch der Blutdruck postoperativ engmaschig kontrolliert werden sollte. Zudem sollte postoperativ auf eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution geachtet werden. Hinsichtlich der Nachsorge nach der Adrenalektomie bei PHA hat man sich im Rahmen der sogenannten PASO- (Primary Aldosteronism Surgical Outcome) Studie auf definierte Kriterien für einen biochemischen und klinischen Therapieerfolg festgelegt [21]. Die Erhebung dieses Therapieansprechens sollte 3 Monate und 6–12 Monate nach der Operation erfolgen, danach jährliche Kontrollen. In der PASO-Studie mit 705 Patienten mit unilateralem PHA hatten nach der Adrenalektomie 37 % einen kompletten klinischen Therapieerfolg (= normotensiv ohne antihypertensive Medikamente) und 94 % einen kompletten biochemischen Therapie-

erfolg [20]. Vor allem Frauen und jüngere Patienten hatten eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für einen kompletten klinischen Therapieerfolg.

Die Herausforderung der Zukunft besteht darin, die hohe Zahl an undiagnostizierten und somit in der Regel untherapierten Patienten mit PHA zu reduzieren, ohne dabei in eine allzu unkritische, kostenintensive und organisatorisch nicht zu bewältigende Massendiagnostik einzutreten. Vorrangig sollten Patienten mit ausgeprägtem Aldosteron-Exzess erkannt werden, da sie vermutlich am meisten von einer spezifischen Therapie profitieren. Herausfordernd ist es dabei, ein konkretes Zentrum/Klinik/Praxis-spezifisches Vorgehen bei der diagnostischen Abklärung zu implementieren, welches auf die lokalen Gegebenheiten im Hinblick auf z. B. Labormethodik, Expertise etc. abgestimmt ist (siehe Youtube Video zum PHA [22]). Man sollte dabei aus praktischen Gründen bedenken, dass eine MR-Blockertherapie v.a. beim resistenten arteriellen Hypertonus unabhängig vom Vorliegen eines PHA sehr effektiv ist (*Cave*: immer die potenziellen Nebenwirkungen und Kontraindikationen der MR-Blocker beachten) [1, 19].

## ■ Phäochromozytom, Paragangliom

Phäochromozytome sind Tumore von chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, während Paragangliome von extra-adrenalen chromaffinen Zellen abstammen. Im Gegensatz zum PHA ist das Phäochromozytom/Paragangliom (*Anmerkung*: Im Weiteren wird zur Vereinfachung statt Phäochromozytom/Paragangliom nur der Begriff Phäochromozytom verwendet) eine sehr seltene Erkrankung mit einer Prävalenz bei ambulanten Patienten mit arterieller Hypertonie von ca. 0,2–0,6 % [10]. Die klinische Symptomatik kann sehr heterogen sein, wobei die klassische klinische Trias aus Kopfschmerzen, Schwitzen und Palpitation nur bei ca. 10 % der Patienten zu beobachten ist. Phäochromozytom-Patienten sind nicht immer hypertensiv, sondern können teils auch durch orthostatische Hypotonie symptomatisch sein (Tabelle 8) [10, 11].

Die klinische Bedeutung von Phäochromozytomen liegt v.a. darin dass sie häufig zu Lebzeiten nicht diagnostiziert werden und dass sie – gemäß historischen Studien – unbehandelt in der Regel tödlich verlaufen. Eine Abklärung auf Phäochromozytom wird bei jedem Patienten mit entsprechender/verdächtiger Klinik, v.a. bei paroxysmal auftretenden Symptomen empfohlen, bei jedem Nebenniereninzidentalom, bei hereditärer Prädisposition für ein Phäochromozytom (z. B. von-Hippel-Lindau-Syndrom), sowie bei medikamentös induzierten Blutdruckentgleisungen bei z. B. Narkose [10, 11]. Die Schwelle zur diagnostischen Abklärung auf ein Phäochromozytom sollte, v.a. aufgrund des fatalen unbehandelten Verlaufes der Erkrankung, niedrig sein [10, 23].

Bezüglich der Phäochromozytomabklärung können entweder die fraktionierten Metanephriene (d. h. getrennte Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin) im Plasma oder im 24h-Sammelharn verwendet werden [10]. Die Bestimmung im Plasma oder im Harn wird als gleichwertig angesehen, wobei vielerorts die meistens praktisch leichter durchführbare Bestimmung im Plasma präferiert wird. Zum besseren Verständnis der Diagnostik sei erklärt, dass Metanephriene und

**Tabelle 8: Klinik bei Phäochromozytom**

|                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| Arterielle Hypertonie                | 80 bis 90 % |
| – davon permanent                    | 50 bis 60 % |
| – davon intermittierend (paroxysmal) | 30 %        |
| Kopfschmerzen                        | 60 bis 90 % |
| Schwitzen                            | 55 bis 75 % |
| Palpitationen                        | 50 bis 70 % |
| Blässe                               | 40 bis 45 % |
| Hyperglykämie                        | 40 %        |
| Müdigkeit                            | 25 bis 40 % |
| Übelkeit                             | 20 bis 40 % |
| Gewichtsverlust                      | 20 bis 40 % |
| Angst, Panik                         | 20 bis 40 % |
| Orthostatische Hypotonie             | 10 bis 50 % |
| Flush                                | 10 bis 20 % |

Normetanephriene Stoffwechselmetaboliten von Adrenalin und Noradrenalin sind, welche grundsätzlich kontinuierlich (und nicht abhängig von der teils episodischen exozytotischen Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin) von den Tumoren durch das dort membrangebundene Enzym Catecholamine-O-Methyltransferase (COMT) gebildet werden [10]. Etwa die Hälfte aller Phäochromozytome produzieren einen Mix aus Noradrenalin und Adrenalin, während die andere Hälfte fast ausschliesslich Noradrenalin oder Noradrenalin und Dopamin produzieren (*Anmerkung*: Paragangliome produzieren fast ausschliesslich Noradrenalin oder Noradrenalin und Dopamin; in extrem seltenen Fällen nur Dopamin, welches gemeinsam mit seinem Metaboliten Methoxytyramin gemessen werden kann) [10].

Für die Bestimmung der Plasma-Metanephriene und/oder -Normetanephriene wäre es optimal, wenn die Blutabnahme nach zumindest 30-minütigem Liegen erfolgt. Da dies organisatorisch oft nur schwer möglich ist, kann aus pragmatischer Sicht auch eine initiale Bestimmung der Plasma-Metanephriene/Normetanephriene im Sitzen erfolgen. Da im Sitzen die Metanephrin/Normetanephrin-Werte im Plasma grundsätzlich höher sind als im Liegen, kann bei „negativen“ Metanephrienen/Normetanephrienen im Sitzen ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden. Andererseits sollte bei erhöhten Plasma-Metanephrienen/Normetanephrienen im Sitzen eine Testwiederholung nach zumindest 30 Minuten im Liegen erfolgen, um falsch positive Ergebnisse zu minimieren. Falsch positive Testergebnisse mit erhöhten Metanephrienen/Normetanephrienen können auch durch Stress (z. B. im Rahmen einer akuten Erkrankung) sowie durch Medikamente bedingt sein (z. B. trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren [SSRI], selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren [SNRI], Monoaminoxidase-Inhibitoren etc.; *Anmerkung*: bei positivem Screeningtest immer auch Medikamentenliste zwecks Einfluss auf Laboranalytik überprüfen) [10, 24]. Nikotinkonsum und Kaffee können evtl. auch zu falsch positiven Ergebnissen führen und sollten vor der Blutabnahme pausiert werden [24]. Die fraktionierten Metanephriene sind hierbei sehr sensitiv (d. h. ein negatives Testergebnis bedeutet mit hoher Sicherheit einen Ausschluss der Erkrankung), aber leider nicht sehr spezifisch mit häufig falsch positiven (leicht) erhöhten Werten. Diebezüglich sollte so vorgegangen werden, dass bei einem positiven Test, bei dem Plasma-Metanephrin und/

oder -Normetanephrin erhöht, aber weniger als 3-fach über dem oberen Grenzbereich liegen, eine Testwiederholung unter optimalen Bedingungen erfolgen sollte (z. B. im Liegen und ohne vorangehendem Rauchen; evtl. optimierte Medikation). Sind dann die Metanephrene und Normetanephrene im Normbereich, kann ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden.

Bei noch immer (leicht) erhöhten Plasma-Metanephrinen/Normetanephrinen sollte in erster Linie ein Clonidinhemmtest durchgeführt werden (alternativ empfehlen manche Autoren auch eine Kombination aus Chromogranin A und 24h-Harn-Metanephrinen). Bei einem Clonidinhemmtest, welcher in liegender Position durchgeführt wird, erfolgt nach initialer Blutabnahme zur Bestimmung von Normetanephrin und Noradrenalin die orale Verabreichung von 300 µg Clonidin (300 µg pro 70 kg Körpergewicht) und nach weiteren 180 Minuten die nochmalige Bestimmung von Normetanephrin (sollte zum Ausgangswert über 40 % abfallen) und Noradrenalin (sollte über 50 % abfallen). Wenn jedoch schon bei einer einzigen Blutabnahme (selbst unter suboptimalen) Bedingungen (oder bei einer Bestimmung im 24h-Sammelharn) die Metanephrene und/oder Normetanephrene 3-fach oder mehr über dem oberen Grenzbereich liegen, kann man grundsätzlich die biochemische Diagnose eines Phäochromozytoms als gesichert ansehen und es sollte eine weitere bildgebende Diagnostik erfolgen.

Bei sehr großen (z. B. über 5 cm großen) oder bilateralen Phäochromozytomen sollte (zusätzlich zur initialen Bildgebung, welche in erster Linie ein CT ist) eine 123Jod-MIBG- (Metaiodobenzylguanidin-) Szintigraphie durchgeführt werden, um eine evtl. Metastasierung auszuschliessen bzw. zu detektieren. Bei bereits radiologisch vorbekannten Metastasen im z. B. CT wird initial ein 18F-FDG-PET/CT als bevorzugte Bildgebung empfohlen. Malignität ist beim Phäochromozytom übrigens durch eine vorhandene Metastasierung definiert (ca. 10–17 % aller Phäochromozytome sind maligne).

Bei Diagnosestellung eines Phäochromozytoms sollte auch immer eine genetische Testung erwogen (angeboten) werden, da ca. jeder 3. Patient bzw. Patientin eine genetische Mutation mit Prädisposition für ein Phäochromozytom aufweist (z. B. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; Neurofibromatose Typ 1; von-Hippel-Lindau-Syndrom etc.). Es wird dabei je nach vorliegenden Befunden (z. B. nach Lokalisation, Vorhandensein von Metastasen, Dominanz von entweder Normetanephrin oder Metanephrin, Klinik eines Syndroms etc.) eine sequentielle genetische Testung durchgeführt [10].

Ein nicht metastasiertes Phäochromozytom wird meistens durch eine komplette Adrenalectomie therapiert. Präoperativ empfehlen die Richtlinien eine zumindest 7- bis 14-tägige Therapie mit einem Alphablocker, d. h. Phenoxybenzamin (Dibenzylan®) mit einer üblichen Startdosis von 10 mg 1-0-1 tgl. (alternativ z. B. Doxazosin [Supressin®] beginnend mit 2 mg/Tag). Phenoxybenzamin sollte dann je nach Klinik/Blutdruck auf eine Zieldosis von 1 mg/kg/Tag präoperativ hinauf titriert werden (z. B. Steigerung um ca. 10 mg/Tag; *Cave*: auf orthostatische Dysregulation achten). Falls die Alpha-Blocker-Therapie nicht ausreichend ist, werden zusätzlich Kalziumkanal-Blocker empfohlen (z. B. Amlodipin). Eine Betablocker-Therapie kann zur Tachykardie-Kontrolle indiziert sein,

sollte aber erst nach ausreichender Alpha-Blocker-Therapie eingeleitet werden, da ansonsten paradoxe Blutdruckanstiege induziert werden könnten (*Cave*: überwiegende Vasokonstriktion aufgrund zu geringer Alpha-Blockade). Postoperativ sollte v.a. in den ersten 24 bis 48 Stunden eine regelmäßige Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker (*Cave*: Hypoglykämierisiko) erfolgen, wobei v.a. die postoperative Hypotonie sehr gut auf Volumsgabe anspricht.

Ca. 2–4 Wochen nach der Adrenalectomie sollte eine Follow-up-Untersuchung erfolgen, um die erfolgreiche Resektion des Phäochromozytoms auch biochemisch zu verifizieren (z. B. Bestimmung der fraktionierten Plasma-Metanephrene). Danach sind lebenslange (zumindest) jährliche endokrinologische Kontrollen empfohlen. Bei bekannten Mutationen/Syndromen werden bei Phäochromozytompatienten aber teils „personalisierte“ Vorgehensweisen hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Follow-up des Phäochromozytoms empfohlen [10]. Bei malignem/metastasiertem Phäochromozytom ist primär die operative Therapie empfohlen; weitere Therapieoptionen sind auch eine 131Jod-MIBG sowie eine Chemotherapie (vorzugsweise im Rahmen einer klinischen Studie).

## ■ Hyperkortisolismus – Cushing-Syndrom

Das endogene Cushing-Syndrom/Hyperkortisolismus ist eine sehr seltene Erkrankung (mit einer Inzidenz von nur ein paar Fällen pro Million Einwohner pro Jahr), die durch einen Glukokortikoidhormonexzess charakterisiert ist. Meistens liegt ein sogenannter Morbus Cushing, d. h. ein ACTH-produzierender Hypophysentumor, vor. In selteneren Fällen handelt es sich um einen Kortisol-produzierenden Nebennierentumor bzw. in manchen, v.a. klinisch ausgeprägten Fällen um einen ektopen ACTH-produzierenden Tumor (z. B. Bronchialkarzinom) [25–29].

Das klassische Cushing-Syndrom hatte in den 1950er Jahren ohne kausale Therapie ein medianes Überleben von nur 4,6 Jahren und auch heute noch eine deutlich erhöhte Mortalität, welche 1,7- bis 4,8-fach über derjenigen der Allgemeinbevölkerung liegt. Die häufigsten Todesursachen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, venöse Thrombosen (Thrombembolien) und Infektionen. Beim Cushing-Syndrom steht jedoch der arterielle Hypertonus im Vergleich zu anderen Symptomen/klinischen Stigmata des Cushing-Syndroms eher im Hintergrund. Eine Diagnostik auf einen Hyperkortisolismus sollte gemäss Richtlinien nur bei ausgeprägtem klinischen Verdacht durchgeführt werden. Typische Cushing-Stigmata wären hierbei z. B. faziale Plethora (Rötung), Neigung zu Blutergüssen/Hautblutungen, proximale Myopathie, Striae – wenn über 1 cm breit und livide/rötlich. Andere mögliche Charakteristika sind eine auffallend zentrale Adipositas mit vergleichsweise dünnen Extremitäten, eine rundliche Gesichtsform (Vollmondgesicht), zigarettenpapierartige dünne Haut, sowie weiters auch evtl. schlechte Wundheilung, Hirsutismus, Akne, Osteoporose bzw. in extrem ausgeprägten Fällen von v.a. ektopem Cushing-Syndrom eine massiv ausgeprägte Hypokaliämie mit metabolischer Alkalose. Bezüglich der genauen Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms verweise ich aufgrund der eher geringen Bedeutung bei der arteriellen Hypertonie auf die entsprechende Fachliteratur [25–29].



Für die Praxis sei jedoch erwähnt, dass es bei klinischem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom vier als grundsätzlich gleichwertig angesehene Tests gibt, von denen 2 positive Testresultate für die Diagnosestellung eines Cushing-Syndroms gefordert werden. Der bei der Abklärung auf einen Hyperkortisolismus in Österreich weitläufig gängigste Test ist dabei der 1 mg-Dexamethasonhemmtest. Dabei wird 1 mg Dexamethason (Fortecortin®) zwischen 23:00 und 24:00 oral verabreicht und am nächsten Morgen zwischen 8:00 und 9:00 das Serum-Kortisol bestimmt, um zu evaluieren, ob das Kortisol entsprechend supprimierbar ist, wobei ein Wert von  $\geq 1,8 \mu\text{g/dL}$  ( $18 \text{ ng/mL}$ ,  $50 \text{ nmol/L}$ ) als pathologisch angesehen wird. Die anderen Tests sind die Bestimmung des mitternächtlichen Speichelskortisols (Cut-off  $0,145 \mu\text{g/dL}$  [ $1,45 \text{ ng/mL}$ ,  $4 \text{ nmol/L}$ ]; zumindest 2 Messungen empfohlen), das freie Kortisol im 24h-Sammelharn (Cut-off ist der jeweilige obere Referenzbereich des Assays; zumindest 2 Messungen empfohlen) oder der 48h- (2 mg/Tag) Dexamethasonhemmtest (beginnend um 9:00 Uhr alle 6 Stunden 0,5 mg Dexamethason verabreichen; Cut-off für Kortisol nach 48 Stunden:  $1,8 \mu\text{g/dL}$  ( $18 \text{ ng/mL}$ ,  $50 \text{ nmol/L}$ )).

Hinsichtlich einer detaillierteren Beschreibung der Hyperkortisolismus-Abklärung und der zu berücksichtigenden Einflussfaktoren (*Cave*: z. B. Stress oder akute Erkrankungen erhöhen das Kortisol und können zu falsch positiven Ergebnissen führen) verweise ich auf die entsprechenden Richtlinien [11, 25–29]. Es sollte jedoch zumindest angemerkt werden, dass diverse Medikamente einen Einfluss auf das Kortisol haben könnten und z. B. bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva durch Erhöhung des CBG das Kortisol im Serum regelmäßig erhöht ist (*Anmerkung*: Hierbei ist dann vor allem die Bestimmung des freien und nicht an CBG gebundenen Kortisols im 24h-Sammelharn hilfreich). Wichtig zu erwähnen ist zudem auch, dass die alleinige basale Bestimmung des Serumkortisols (dieser Wert weist zudem eine starke Schwankung auf) keine diagnostische Wertigkeit hat. Bei bestätigtem Hyperkortisolismus (2 positive Tests) sollte dann (spätestens) auch das Plasma-ACTH bestimmt werden, um die Genese des Hyperkortisolismus zu differenzieren und dann in weiterer Folge den Patienten entsprechend kurativ (in erster Linie Operation) zu therapieren (*Cave*: Postoperativ brauchen erfolgreich therapierte Patienten mit Cushing-Syndrom immer passager einen Glukokortikoidersatz, um nicht in eine potenziell lebensbedrohliche Addison-Krise/Nebenniereninsuffizienz zu schlittern!).

## ■ Hyperdeoxykortikosteronismus

Bei jungen Patienten mit der Konstellation arterielle Hypertonie, Hypokaliämie und niedriges Aldosteron und Renin sollte man differentialdiagnostisch vor allem an einen Hyperdeoxykortikosteronismus denken, der durch einen Überschuss von Nebennierenhormonen wie v.a. Deoxykortikosteron (DOC) ausgeprägte mineralokortikoide Wirkungen hervorruft [5, 30].

### Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Bei einem AGS handelt es sich um eine Gruppe von genetisch bedingten Erkrankungen, bei denen es aufgrund eines Enzymdefektes der Nebennierenhormonsynthese zu einem Kortisolmangel mit konsekutiver ACTH-Erhöhung und folg-

lich Überproduktion diverser anderer Nebennierenhormone kommt. Über 90 % der AGS-Fälle werden durch einen 21-Hydroxylase-Defekt verursacht, der jedoch zu keiner arteriellen Hypertonie führt.

Bei einem 11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel, der eine Prävalenz von ca. 1:100.000 hat, kommt es aufgrund einer defekten Konversion von DOC zu Kortikosteron zu hohen Werten von DOC und 11-Deoxykortisol [30]. Bei Mädchen kommt es zusätzlich zu den oben erwähnten Symptomen des Hyperdeoxykortikosteronismus zu Akne, Hirsutismus und Virilisierung und bei Knaben zu Pseudopubertas praecox. Bei der initialen Testung zeigen sich erhöhte Serumwerte von DOC, 11-Deoxykortisol, Androstendion, Testosteron und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S), die alle über dem jeweiligen Referenzbereich liegen sollten. Nachfolgend kann eine genetische Testung die Erkrankung verifizieren.

Ein 17 $\alpha$ -Hydroxylase-Mangel ist mit einer Prävalenz von weniger als 1 Fall pro 1 Million Geburten sehr selten [5]. Es kommt aufgrund dieses Enzymdefektes zu einer eingeschränkten Synthese von Kortisol und Geschlechtshormonen. Neben den Symptomen des Hyperdeoxykortikosteronismus haben Knaben einen Pseudohermaphroditismus oder sind phänotypisch weiblich und bei Mädchen zeigt sich eine primäre Amenorrhoe. Bei der initialen Testung zeigen sich niedrige Werten von Androstendion, Testosteron, DHEA-S, 17-Hydroxyprogesteron, Aldosteron und Kortisol, welche alle entweder unter dem Referenzbereich oder in der untersten Quartile liegen sollten. Durch eine nachfolgende genetische Testung kann dann die Diagnose gesichert werden. Sowohl 11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel als auch 17 $\alpha$ -Hydroxylase-Mangel werden in erster Linie mit Glukokortikoiden behandelt, welche u.a. die ACTH- und somit auch DOC-Synthese hemmen.

### DOC-produzierender Tumor

DOC-produzierende Tumore sind eine absolute Rarität, wobei sie neben DOC auch teils Androgene und Östrogene sezernieren und in jedem Lebensalter auftreten können [5]. Neben den relativ rasch auftretenden Symptomen des Hyperdeoxykortikosteronismus kann es bei Frauen zu Virilisierungen und bei Männern zu Feminisierung kommen. Diagnostisch sieht man neben deutlich erhöhten Werten von DOC im Serum oder Tetrahydrodeoxykortikosteron im Harn einen großen Nebennierentumor, dessen operative Entfernung natürlich das primäre Therapieziel darstellt.

### Glukokortikoid-Resistenz

Bei der primären Glukokortikoid-Resistenz, auch Chrousos-Syndrom genannt, handelt es sich um eine extreme seltene (erst ein paar Fälle publiziert) genetische Erkrankung, bei der es durch Punktmutation des NR3C1-Gens zu einer Glukokortikoidresistenz kommt [5, 31]. Es kommt dabei neben den Symptomen eines Hyperdeoxykortikosteronismus auch zu einer Hyperandrogenämie. Bei der initialen Testung zeigen sich erhöhte Werte von Kortisol, DOC, 11-Deoxykortisol, Androstendion, Testosteron und DHEA-S. Weiters ist die 24h-Harn-Kortisolausscheidung erhöht, bei gleichzeitig nicht supprimiertem ACTH. Die finale Diagnosestellung erfolgt durch eine genetische Testung des NR3C1-Gens. Therapiert wird mit synthetischen Glukokortikoiden.

## ■ Apparenter Mineralokortikoid-Exzess (AME)/11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ-2- (11 $\beta$ HSD2-) Mangel

Bei einem apparenten Mineralokortikoid-Exzess (AME) handelt es sich um ein Syndrom mit fehlender oder eingeschränkter Aktivität des Enzyms 11 $\beta$ HSD2, welches charakterisiert ist durch die Trias arterielle Hypertonie, Hypokaliämie und supprimiertes Aldosteron und Renin [5, 32, 33]. In Aldosteron-Zielorganen führt 11 $\beta$ HSD2 u.a. zu einer „Inaktivierung“ von Kortisol zu Kortikosteron, wodurch der MR durch Aldosteron und nicht durch das wesentlich höher konzentrierte Kortisol aktiviert werden sollte. Eine reduzierte 11 $\beta$ HSD2-Aktivität führt somit zu einer überschießenden Aktivierung des MR durch Kortisol.

Der AME kann als absolute Rarität genetisch bedingt sein, wobei diese Erkrankung meist im Kindesalter apparent wird und neben der oben genannten Trias auch eine erhöhte Kortisol-zu-Kortikosteron-Ratio im Harn zeigt. Die Diagnose wird durch eine genetische Testung gesichert. Therapeutisch sprechen die Patienten gut auf einen MR-Blocker, z. B. Spironolaktan an.

Ein AME kann auch erworben sein, durch z. B. übermäßigen Konsum von Lakritze oder Carbenoxolon, welche die 11 $\beta$ HSD2 inhibieren. Symptome eines AME können aber auch durch Zufuhr exogener Mineralokortikoide bedingt sein. Bei den erworbenen Formen eines AME ist natürlich die Anamnese diagnostisch. Eine überschießende Aktivierung des MR kann aber auch bei einem massiven Kortisolüberschuss auftreten. Dies kann v.a. bei einem ektopen Cushing-Syndrom der Fall sein, bei dem massiv erhöhte Serumkortisolwerte zu einer ausgeprägten Hypokaliämie und metabolischer Alkalose führen können [34].

## ■ Liddle-Syndrom, Gordon-Syndrom

Das Liddle-Syndrom ist eine seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung mit aktivierender Mutation des epithelialen Natriumkanals (ENaC) [35–37]. Betroffene haben einen in jungen Jahren auftretenden arteriellen Hypertonus, eine Hypokaliämie, metabolische Alkalose, sowie niedriges Aldosteron und Renin (*Anmerkung*: Eine EnaC-Aktivierung ist ein klassischer MR-mediierter Effekt). Die Diagnose kann durch eine genetische Sequenzierung der Gene SCNN1A, SCNN1B und SCNN1G erfolgen. Therapeutisch sprechen die Patienten sehr gut auf EnaC-Blocker, d.h. auf Amilorid oder Triamteren an, wohingegen MR-Blocker unwirksam sind.

Das Gordon-Syndrom ist ebenfalls eine seltene, meistens autosomal dominant vererbte Erkrankung mit Hyperkaliämie sowie supprimiertem Renin und relativ niedrigem Aldosteron. Beim Gordon-Syndrom kommt es durch verschiedene Mutationen zu einer Aktivierung des Thiazid-sensitiven Na/Cl-Kotransporters (NCC) sowie verminderter Expression des „Renal Outer Medullary Potassium Channels“ (ROMK). Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine genetische Testung, wobei die Patienten dann mit Salzrestriktion und Thiazid-Diuretika behandelt werden [36].

## ■ Primärer Hyperparathyreoidismus

Ein primärer Hyperparathyreoidismus (Prävalenz fast 1 %) ist typischerweise charakterisiert durch eine Hyperkalziämie mit erhöhtem oder unangemessen zu hohem Parathormon (PTH), was meistens auf ein (oder mehrere) Nebenschilddrüsenadenome zurückzuführen ist [38, 39]. Diese Erkrankung kann u.a. zu Urolithiasis, eingeschränkter Nierenfunktion und Osteoporose führen. Ein Zusammenhang mit arterieller Hypertonie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wurde auch beschrieben, die Evidenzlage dazu ist aber teilweise inkonsistent [40]. Dennoch ist es für den Kliniker wichtig zu beachten, dass v.a. bei erhöhten Serumkalziumwerten eine Bestimmung des PTH erfolgen sollte. Bei biochemischem Nachweis eines primären Hyperparathyreoidismus (Kalzium und PTH hoch) erfolgt dann eine Bildgebung der Nebenschilddrüsen mit Sonographie. Therapiert wird der primäre Hyperparathyreoidismus in der Regel durch eine Nebenschilddrüsenoperation, wobei bezüglich genauerer Diagnostik und Therapie auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen wird [38, 39].

## ■ Hypophysär bedingte Ursachen

Eine Akromegalie (Prävalenz ca. 2,8 bis 13,7 Fälle pro 100.000) wird verursacht durch erhöhte Werte des Wachstumshormons sowie des Insulin-like-growth-Factors-1 (IGF-1) und ist meistens auf ein Wachstumshormon sezernierendes Hypophysenadenom zurückzuführen [41–43]. Die typischen Charakteristika einer Akromegalie sind Riesenwuchs (im Kindesalter) sowie vergrößerte Akren mit u.a. auch zunehmender Schuhgröße im Erwachsenenalter, nicht mehr passendem Ring, Karpaltunnelsyndrom etc. Diesbezüglich ist oft ein Gesichtsvergleich mit alten Fotos diagnostisch wegweisend. Darüber hinaus kann eine Akromegalie neben einem Diabetes mellitus und einer Kardiomyopathie regelmäßig auch zu einer arteriellen Hypertonie mit v.a. erhöhtem diastolischem Blutdruck führen [42–44]. Als Screeningtest auf eine Akromegalie wird die IGF-1-Bestimmung im Serum empfohlen, bei erhöhten Werten weitere Spezialabklärung in einem entsprechenden Zentrum. Zur Bestätigung der Diagnose wird klassischerweise ein Glukosesuppressionstest durchgeführt, bei dem evaluiert wird, ob Glukose zu einer ausreichenden Wachstumshormonsuppression führt. Therapeutisch wird eine Akromegalie primär durch chirurgische Exstirpation eines Hypophysenadenoms behandelt (siehe Fachliteratur) [42, 43].

Das Cushing-Syndrom, welches meistens als Morbus Cushing durch ein Hypophysenadenom bedingt ist, wurde bereits weiter oben abgehandelt. Es sollte hierbei aber auch bedacht werden, dass ein exogener Hyperkortisolismus durch eine Glukokortikoidtherapie wesentlich häufiger ist als der endogene Hyperkortisolismus.

## ■ Sekundärer Hyperaldosteronismus

Ein sekundärer Hyperaldosteronismus liegt typischerweise bei einer renovaskulären Hypertonie vor, bei der aufgrund einer Nierenarterienstenose eine konsekutive Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) vorliegt [45]. In der Diagnostik kann zwar ein erhöhtes Renin und Aldosteron ein Hinweis sein, aber die Abklärung erfolgt primär durch Bildgebung (mit Verweis auf die entsprechende Fachliteratur [45]).

Ein Renin-produzierender Tumor (auch Reninom oder Tumor des Juxtaglomerulären Apparates genannt) kann über eine vermehrte Reninproduktion zu einem Hyperaldosteronismus mit Hypertonie und Hypokaliämie sowie metabolischer Alkalose und deutlich erhöhtem Renin führen [46, 47]. Es handelt sich dabei um eine extrem seltene Erkrankung, die v.a. in der Kindheit auftritt, wobei bei entsprechendem Verdacht anhand der Klinik und der Laborveränderungen eine Bildgebung mit Feststellung eines Nierentumors diagnostisch wegweisend sein kann. In der Abklärung kann auch ein renales Venensampling mit Bestimmung des Renins aus beiden Nebennierenvenen diagnostisch hilfreich sein [46, 47]. Obwohl die Patienten gut auf RAAS-blockierende Medikamente ansprechen, ist doch die operative Tumorentfernung grundsätzlich die Therapie der Wahl [46, 47].

## Schilddrüsenfunktionsstörungen

Schilddrüsenhormone haben weitreichende Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, wobei sowohl eine Hypothyreose als auch eine Hyperthyreose zu erhöhten Blutdruckwerten führen können [48–51]. Eine Hyperthyreose ist neben allgemeinen Symptomen wie z. B. vermehrtes Schwitzen, Tremor und Tachykardie v.a. durch einen erhöhten systolischen Blutdruck charakterisiert, wohingegen bei der Hypothyreose neben einer langsameren Herzfrequenz eher eine diastolische Hypertonie vorliegt [48–51].

Eine laborchemische Bestimmung von TSH und Thyroxin (fT4) sollte bei klinischem Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung erfolgen. Bei einer subklinischen Hypothyreose

mit erhöhtem TSH und im Normbereich gelegentlichem Thyroxin (fT4) zeigte sich in einer rezenten Meta-Analyse ein blutdrucksenkender Effekt einer LT4-Therapie von -4,80 mmHg (95 % CI: -6,50 bis -3,09,  $p < 0,001$ ) auf den systolischen RR und -2,74 mmHg (95 % CI: -4,06 bis -1,43,  $p < 0,001$ ) auf den diastolischen RR. Für eine genauere Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen sei auf die entsprechenden Richtlinien verwiesen [52–55].

## Conclusio

Die korrekte Diagnosestellung sekundärer endokriner Hypertonieformen ermöglicht in vielen Fällen eine kausale Therapie, welche konsekutiv auch zu einer deutlich reduzierten Morbidität und Mortalität führt. Der Kliniker sollte sich v.a. bewusst sein, dass der PHA die häufigste endokrine Hypertonieform ist und aktuell massiv unterdiagnostiziert und somit untertherapiert ist, was eine dringend notwendige Optimierung der dbzgl. Diagnostik impliziert. In diesem Zusammenhang ist aber auch die wichtige Rolle der MR-Blocker-Therapie bei einem resistenten arteriellen Hypertonus zu betonen.

Viele der anderen endokrinen Hypertonieformen sind zwar sehr selten, sollten aber bei entsprechendem klinischen Verdacht einer endokrinologischen Diagnostik zugeführt werden. Bei manchen dieser Erkrankungen, wie z. B. beim Phäochromozytom, sollte die Schwelle zur Diagnostik eher niedrig sein, wohingegen bei anderen sehr seltenen Erkrankungen, wie z. B. dem Cushing-Syndrom, nur bei wirklich hoch spezifischen Symptomen eine Abklärung eingeleitet werden sollte. Manche Routinelaborbefunde wie z. B. eine Hypokaliämie (plus evtl. metabolische Alkalose) oder auch ein erhöhtes Serumkalzium sollten zu einer weiteren endokrinologischen Diagnostik führen, bei der meistens das klassische Prinzip „zuerst Labordiagnostik und erst dann eine Bildgebung“ Gültigkeit hat. Jedenfalls hat die Umsetzung einer konsequenten, richtig eingesetzten Abklärung auf endokrine Hypertonieformen das Potenzial, das Outcome der Patienten mit arterieller Hypertonie deutlich zu verbessern.

## Interessenkonflikt

Keiner.

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, Ph.D



Er hat nach dem Abschluss seiner Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin die Ausbildung zum Internisten plus Zusatzfach für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Medizinischen Universitätsklinik, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Universität Graz absolviert.

Seine Forschungsschwerpunkte sind sekundäre Hypertonieformen mit Fokus auf den primären Hyperaldosteronismus, Vitamin D und Kalziumstoffwechsel sowie kardiovaskuläre Endokrinologie (über 250 Pubmed-Publikationen; H-Index von 53).

## Literatur:

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953–2041.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018; 138: e484–e594.
- Pappachan JM, Buch HN. Endocrine Hypertension: A Practical Approach. *Adv Exp Med Biol* 2017; 956: 215–37.
- Lechner B, Heinrich D, Nöbling S, et al. [Update on endocrine hypertension]. *Internist (Berl)* 2018; 59: 1163–79.
- Young WF Jr, Calhoun DA, Lenders JWM, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2017; 38: 103–22.
- Pilz S, Tomaschitz A, Trummer C, et al. Primärer Hyperaldosteronismus: Diagnostik und Therapie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2017; 10: 82–91.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1889–916.
- Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med* 2019; 285: 126–48.
- Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev* 2018; 39: 1057–88.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915–42.
- Pilz S. Nebenniereninsuffizienz und Nebenniereninzidentalome. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129: 81–101.
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 41–50.
- Willenberg HS. How to escape from primary aldosteronism? news and views on an adrenal disorder of salt retention. *Horm Metab Res* 2017; 49: 151–63.
- Buffolo F, Monticone S, Burrello J, et al. Is primary aldosteronism still largely unrecognized? *Horm Metab Res* 2017; 49: 908–14.
- Funder JW. Primary aldosteronism as a public health issue. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 972–3.
- Brown MJ, Drake WM. Primary aldosteronism as a public health issue – Authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 97–4.
- Manolopoulou J, Fischer E, Dietz A, et al. Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. *J Hypertens* 2015; 33: 2500–11.
- Dekkers T, Preijbsz A, Kool LJS, et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 739–46.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and



- blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 464–75.
20. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 51–9.
21. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 689–99.
22. Youtube-Kanal „Dr. Stefan Pilz“; <https://www.youtube.com/watch?v=Z4jYPaki-wk>
23. Gruber M, Dörr R, Eisenhofer G. [Pheochromocytoma: update on diagnosis and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 486–90.
24. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma—don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med* 2011; 364: 2268–70.
25. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–40.
26. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2807–31.
27. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev* 2015; 36: 385–486.
28. Valassi E, Franz H, Brue T, et al. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 613–24.
29. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47: 259–73.
30. Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste JS, Koch CA. 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension. *Horm Metab Res* 2012; 44: 867–78.
31. Nicolaides NC, Charmandari E. Crousos syndrome: from molecular pathogenesis to therapeutic management. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 504–14.
32. Razzaghy-Azar M, Yau M, Khattab A, New MI. Apparent mineralocorticoid excess and the long term treatment of genetic hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165: 145–50.
33. Funder JW. Apparent mineralocorticoid excess. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 165: 151–3.
34. Schwetz V, Aberer F, Stiegler C, et al. Fluconazole and acetazolamide in the treatment of ectopic Cushing's syndrome with severe metabolic alkalosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015: 150027.
35. Mumford E, Unwin RJ, Walsh SB. Liguorice, Liddle, Bartter or Gitelman—how to differentiate? *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 38–9.
36. Baudrand R, Vaidya A. The low-renin hypertension phenotype: genetics and the role of the mineralocorticoid receptor. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E546.
37. Tetti M, Monticone S, Burrello J, et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E812.
38. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391: 168–78.
39. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561–9.
40. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: R297–R308.
41. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 552–61.
42. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933–51.
43. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine* 2017; 55: 346–59.
44. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017; 20: 4–9.
45. Textor SC. Renal Arterial Disease and Hypertension. *Med Clin North Am* 2017; 101: 65–79.
46. Trnka P, Orellana L, Walsh M, Pool L, Borzi P. Reninoma: an uncommon cause of Renin-mediated hypertension. *Front Pediatr* 2014; 2: 89.
47. Gu WJ, Zhang LX, Jin N, et al. Rare and curable renin-mediated hypertension: a series of six cases and a literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 209–16.
48. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med* 2014; 127: 691–8.
49. Ichiki T. thyroid hormone and vascular remodeling. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 266–75.
50. Delitala AP. Subclinical hyperthyroidism and the cardiovascular disease. *Horm Metab Res* 2017; 49: 723–31.
51. He W, Li S, Zhang JA, Zhang J, Mu K, Li XM. Effect of levothyroxine on blood pressure in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 454.
52. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215–28.
53. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167–86.
54. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343–421.
55. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670–751.

## Mitteilungen

### der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (Österreichische Hochdruckliga)

#### ÖGH- / ÖGN-Jahrestagung 2019

Die gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie findet vom 3. bis 5. Oktober 2019 in Gmunden statt. Weitere Informationen: <https://www.oeghn2019.at/home.html>

#### Update der ÖGH-Guidelines 2019

Die ÖGH-Guidelines wurden 2013 unter dem Titel „Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)“ im *Journal für Hypertonie* (J Hyperton 2013; 17 (3): 99–108) publiziert. Ein Update erfolgte 2015: Therapieziele und Indikation zur medikamentösen Therapie bei arterieller Hypertonie: Update 2015 der Empfehlungen der ÖGH (J Hyperton 2015; 19 (1): 9–13). Zwischenzeitlich haben sich viele neue Erkenntnisse ergeben, die nun in eine umfangreiche, völlig neu gestaltete Empfehlung einmünden. Auf der Jahrestagung wird die neue Version der ÖGH-Guidelines präsentiert.

#### Vorschau Fortgeschrittenen-Kurs der ÖGH 2020, Saalfelden

Der 2-tägige Fortgeschrittenenkurs bringt Kolleginnen und Kollegen die vielfältigen Facetten des Bluthochdrucks als Risikofaktor für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen wissenschaftlich näher und vertieft ihr Verständnis für verschiedene Probleme im Zusammenhang mit der Hochdruckerkrankung und ihrer Behandlung. Besonderer Wert wird auf Praxisnähe bei gleichzeitig hohem wissenschaftlichem Niveau gelegt. Alle Vorträge werden durch Case Reports aufgelockert, die interaktiv mit den Teilnehmern diskutiert werden. Die Veranstaltung ist in Kombination mit dem Basiskurs eine wichtige Voraussetzung für die Erlangung des Hochdruckdiploms der ÖGH.

Weitere Information:

[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)



# CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

**Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht**

- Erster Vertreter seiner Klasse zur Behandlung der primären Insomnie<sup>1</sup>
- Schnell einschlafen, erholsam durchschlafen, erfrischt erwachen<sup>2,5,6</sup>
- Circadin® verbessert die Schlafqualität signifikant<sup>3</sup>
- Gut verträglich, kein Abhängigkeitspotenzial, kein Rebound<sup>2,3,4</sup>

**Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern**

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her<sup>7</sup>

**Empfehlung als Mittel der ersten Wahl**

Die Britische Vereinigung für Psychopharmakologie empfiehlt Circadin® bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren als Therapie der ersten Wahl<sup>8</sup>

**Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung**

- Schlechte Schlafqualität führt zu kognitiver Verschlechterung, sowohl bei gesunden, kognitiv beeinträchtigten als auch dementen Personen<sup>9</sup>
- Circadin® fördert den Schlaf und verbessert die kognitive Leistungsfähigkeit<sup>10</sup>



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 08.01.2019

2 EPAR Circadin 2010, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

3 Wade A et al. BMC Medicine 2010;8:51.

4 Lemoine P et al. J. Sleeps Res. (2007) 16, 372-380.

5 Wade AG et al. Curr Res Opin 2011 27 (1):87-98.

6 Wade A et al. Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

7 Grossman et al. Am J Med 2006; 119 (10): 898-902.

8 Wilson SJ et al. J Psychopharmacol November 2010 24: 1577-1601.

9 Vitiello MV et al. J Gerontol, 45, 1990 M131-8.

10 Wade Ag et al. Clin Interv Aging. 2014 Jun 18;9:947-61.

## ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN

[www.sanova.at](http://www.sanova.at)



**Durchschlafen. Durchstarten.**<sup>1, 2, 3</sup>

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695 2007; URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>  
2 Wade AG et al (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Res Opin 27(1):87-98  
3 Wade A et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

**circadin®**  
Retardiertes Melatonin

# Blutdruck und Schlaf unter Kontrolle

H. Leitner

Wie eine rezent publizierte Studie zeigt, sind niedrige systolische Blutdruckwerte während des Schlafes mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert [1]. Eine effektive Blutdrucksenkung vor dem Zubettgehen könnte somit eine neue therapeutische Strategie darstellen, um die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Im „Hygia Project“, einem spanischen Forschungsnetzwerk, wurden mehr als 18.000 Teilnehmer rekrutiert, von denen über 15.000 an Hypertonie (durchschnittlich > 135/85 mmHg tagsüber oder > 120/70 mmHg nachts) litten. Die Behandlung der Hypertonie bestand aus einer Therapie nach Wahl der teilnehmenden Ärzte, wobei die Einnahme der Antihypertensiva entweder komplett am Morgen oder zumindest eines der Präparate vor dem Zubettgehen erfolgte. Während der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,1 Jahren wurde der Blutdruck mindestens einmal jährlich mittels ambulanter 48-Stunden-Messung ermittelt.

2.311 Studienteilnehmer hatten während des Beobachtungszeitraumes ein kardiovaskuläres Ereignis, von denen 1.209 den primären, aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisation und Schlaganfall zusammengesetzten Endpunkt erreichten. Dabei hat sich gezeigt, dass der Blutdruck während des Schlafes der signifikanteste mit dem Blutdruck assoziierte Risikofaktor für das Erreichen des primären Endpunktes war (HR 1,29;  $p < 0,001$ ). Die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei diesen Patienten mit nächtlicher Hypertonie war unabhängig davon, ob der Blutdruck auch im Wachzustand oder bei der Messung durch den Arzt normal oder erhöht war.

Die Studienautoren kommen zu dem Schluss, dass der durchschnittliche systolische Blutdruck während des Schlafes der wichtigste prognostische Marker für das kardiovaskuläre Risiko ist. Darüber hinaus stellten sie fest, dass die Senkung

des nächtlichen Blutdrucks mittels Antihypertensiva protektiv wirkt.

## ■ Verbesserung von Schlaf und Blutdruck

Eine wesentliche Rolle in der Regulation des zirkadianen Rhythmus, insbesondere des Schlafes, spielt Melatonin, das darüber hinaus den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur moduliert und hämodynamische Effekte induziert [2]. In einer Pilotstudie wurde untersucht, ob sich die Wiederherstellung eines physiologischen zirkadianen Rhythmus mit Melatonin bei Patienten mit essentieller Hypertonie in einer Senkung des nächtlichen Blutdrucks auswirkt [3]. Dabei zeigte sich, dass die tägliche Einnahme von 2,5 mg Melatonin retard über drei Wochen den systolischen und diastolischen Blutdruck während des Schlafs um 6 respektive 4 mmHg senkt. Die Tag-Nacht-Amplituden wurden um 15 bzw. 25 % erhöht. Neben der nächtlichen Blutdrucksenkung führte die Einnahme von Melatonin retard zu einer signifikanten Verbesserung des Schlafs, wobei die Verbesserungen des Schlafs und des Blutdrucks unabhängig voneinander waren.

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

## ■ Die Retardierung macht's

2011 wurde eine Metaanalyse publiziert, in die die Ergebnisse von sieben Studien eingingen, in denen die Wirkung von retardiertem und nicht retardiertem Melatonin auf den nächtlichen Blutdruck untersucht worden waren [5]. Die Auswertung des Datensatzes hat gezeigt, dass nur unter retardiertem Melatonin der nächtliche systolische Blutdruck signifikant gesenkt werden konnte (-6,1 mmHg; 95 % CI -10,7 bis -1,5;  $p = 0,009$ ). Nicht retardiertes Melatonin brachte keinen Effekt. Weder in dieser Metaanalyse noch in einer Post-hoc-Analyse der Daten von Patienten mit antihypertensiver Therapie und retardiertem Melatonin wegen Schlafstörungen konnte hinsichtlich der Sicherheit ein Unterschied zu Placebo beobachtet werden [6].

Die Schlussfolgerung der Autoren lautet demnach, dass retardiertes Melatonin als Add-on zu einer antihypertensiven Therapie die physiologische nächtliche Blutdruckabsenkung positiv unterstützt, während nicht retardiertes Melatonin diesbezüglich unwirksam ist.

## Literatur:

1. Hermida RC et al. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Eur Heart J* 2018; 39: 4159–71.
2. Mahle CD et al. Melatonin modulates vascular smooth muscle tone. *J Biol Rhythm* 1997; 12: 690–6.
3. Scheer FA et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 192–7.
4. Grossman E et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006; 119: 898–902.
5. Grossman E et al. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 577–84.
6. Lemoine P et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control* 2012; 5: 9–17.

## Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner  
E-mail: hl@teamword.at

## Aus aktuellem Anlass: Genericon springt ein



Mit 1. April 2019 ist Procoralan® aus dem Erstattungskodex gestrichen worden [1]. Genericon springt ein und unterstützt mit Ivabradin Genericon die Versorgungsqualität. Die teilbare 5 mg-Dosierung und die 7,5 mg-Dosierung sind weiterhin aus der GREEN BOX frei verschreibbar.

Eingesetzt wird Ivabradin Genericon zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris und zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV [2].

Bei den üblichen empfohlenen Dosen, welche 2× täglich zu den Mahlzeiten einzunehmen sind, wird die Herzfrequenz um ungefähr 10 Schläge pro Minute in Ruhe und unter Belastung gesenkt [2].

Durch diese Senkung der Herzfrequenz kommt es zu einer Verlängerung der Diastolendauer [3]. Dies führt zu einer Verringerung der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs [2]. Außerdem führt dies zu einer Verbesserung der Perfusion [3] und der Sauer-

stoffversorgung [4] des Herzens. Und das bringt Erholung für das Herz! [2]

Entscheiden Sie sich gerade jetzt für Ivabradin Genericon!

### Literatur:

1. Stand WVZ 04/2019.
2. Austria Codex Fachinformation Ivabradin Genericon, Stand Mai 2018.
3. Colin P et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H676–682.
4. De Ferrari GM et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. Eur J Heart Failure 2008; 10: 550–5.



### Weitere Information:

Mag. Kirstin Leitgeb  
Produktmanagerin  
Genericon Pharma  
A-8054 Graz  
Tel. 0316/9003  
E-mail: genericon@genericon.at

2019\_04\_Ivabradin\_PR\_01

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

**Ivabradin Genericon 5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 1,344 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 2,016 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Betadex; Mikrokristalline Cellulose; Croscarmellose-Natrium; Magnesiumstearat; Filmüberzug: Hypromellose (HPMC 2910); Lactose-Monohydrat; Titandioxid (E 171); Macrogol 4000; Eisenoxid rot (E 172); Eisenoxid gelb (E 172); Eisenoxid schwarz (E 172). **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris; Ivabradin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit bei normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von  $\geq 70$  Schlägen pro Minute (bpm). Ivabradin ist indiziert: bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz  $\geq 75$  Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Herzfrequenz im Ruhezustand unter 70 Schläge pro Minute vor der Behandlung; Kardiogener Schock; Akuter Myokardinfarkt; Schwere Hypotonie ( $< 90/50$  mmHg); Schwere Leberinsuffizienz; Sick-Sinus-Syndrom; SA-Block; Instabile oder akute Herzinsuffizienz; Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt); Instabile Angina pectoris; AV-Block 3. Grades; Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV-Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2); Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5)); Schwangerschaft, Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Herztherapie, Andere Herzmittel, **ATC-Code:** C01EB17.

**Ivabradin Genericon 5 mg Filmtabletten, OP zu 28 und 56 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Ivabradin Genericon 7,5 mg Filmtabletten, OP zu 28 und 56 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten**

**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.**

2019\_04\_Ivabradin\_PR\_01\_01



## Candeblo® (plus) – Markenarzneimittel zum Generikapreis



Die Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten führt zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen (wie z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz) und von Todesfällen.

Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) werden in den Leitlinien unter anderem als Mittel der ersten Wahl für den Primäreinsatz bei unkomplizierter Hypertonie favorisiert und sind auch für eine

Kombination mit anderen Wirkstoffklassen (z. B. Thiazid-Diuretika, Kalziumantagonisten) bevorzugt geeignet [1].

Candeblo® (plus) ist das einzige laktosefreie Candesartan in Österreich [2] und ist in allen Wirkstärken teilbar [3]. Des Weiteren ist Candeblo® (plus) in einer echten Monatspackung zu 30 Stück erhältlich.

Neben Candeblo® (plus) sind in der Sartane-Palette von Gerot Lannach zusätzlich Irbepress® (HCT) und Telmicard® (plus HCT) verfügbar.

### Services von Gerot Lannach

Das österreichische Unternehmen G.L. Pharma GmbH bietet Ihnen nicht nur

eine breite Palette an qualitativ hochwertigen Markenarzneimitteln, sondern unterstützt Sie auch mit Serviceartikeln für Ihre Patienten. Fordern Sie jetzt **Blutdruck-Pässe** und den praktischen **Bluthochdruck-Ratgeber** an, der Wissenswertes rund um das Thema Blutdrucksenkung und blutdrucksenkende Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen enthält.

### Literatur:

1. Watschinger B. Leitliniengerechte Hypertonitherapie. Die Punkte Hypertensiologie 2015; 1: 3–7.
2. Austria Codex Fachinformationen 07/2019.
3. Fachinformation Candeblo® Stand 03/2018; Candeblo® plus, Stand 10/2018

### Weitere Informationen:

G.L. Pharma GmbH  
A-8502 Lannach, Schloßplatz 1  
[www.gl-pharma.at](http://www.gl-pharma.at)

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 2

## Candeblo® (plus), einziges LAKTOSEFREIES Candesartan<sup>1</sup>

### Candeblo® 8/16/32 mg-Tabletten

**Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 8 mg bzw. 16 mg bzw. 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Maisstärke, Eisenoxid rot (E172), Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat; 16 mg, 32 mg zusätzlich: mikrokristalline Cellulose. **Anwendungsgebiete:** Candeblo ist angezeigt zur: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen; Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Die gleichzeitige Anwendung von Candeblo mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist, rein; ATC-Code: C09CA06. Inhaber der Zulassung: G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: 30 Stück.

### Candeblo® plus 8 mg/12,5 mg; 16 mg/12,5 mg; 32 mg/12,5 mg; 32 mg/25 mg-Tabletten

**Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 8 mg bzw. 16 mg bzw. 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg bzw. 12,5 mg bzw. 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (E 421), Maisstärke, Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat; Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten zusätzlich: Eisenoxid gelb (E172); Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten zusätzlich: Eisenoxid rot (E172). **Anwendungsgebiete:** Candeblo plus ist angezeigt zur: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff; zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KO); schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase; therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie; Gicht. Die gleichzeitige Anwendung von Candeblo plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten + Diuretika; ATC-Code: C09DA06. Inhaber der Zulassung: G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Packungsgrößen: 30 Stück.

Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!

<sup>1</sup> Austria Codex 07/2019

GEROT LANNACH

Markenarzneimittel zum Generikapreis



# Atherosklerose - PAVK Erstdiagnostik

Jeder 5. der über 65-Jährigen ist von einer behandlungsbedürftigen Gefäßerkrankung betroffen, **80 % davon sind unerkannt\***



Jetzt gefäßorientierte  
Erstuntersuchung mit dem  
**boso ABI-system 100**

- ✓ Messung in 1 Minute
- ✓ Entdeckt asymptomatische Patienten
- ✓ Optional mit PWV

\*Diehm C., Schuster A., Allenberg H. et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6,880 primary care patients: cross sectional study. Atherosclerosis. 2004; 172:95–105

BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG | Zweigniederlassung Österreich | Handelskai 94- 96, 20. OG | 1200 Wien | [www.boso.at](http://www.boso.at)

**boso**  
BOSCH + SOHN  
GERMANY

Entgeltliche Einschaltung boso ABI-system 100 Blutdruckmessgerät | Medizinprodukt

Fachkurzinformation 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:** Lactose Monohydrat, mikrokristalline Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxy-methylstärke, wasserfreies kolloidales 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, Arzneimittel, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultopride), trizyklische Antidepressiva, andere Antihypertensiva. **Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten:** Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide und Tetracosactid (systemisch) (außer Hydrocortison), Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate (Analgetika, Antitussiva und Ersatztherapie), Benzodiazepine, Anxiolytika - andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin) andere zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Indoramin. **Fertilität\* Schwangerschaft und Stillzeit\*:** Nicht empfohlen. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen\*:** Da Somnolenz eine häufige schwere Nebenwirkung darstellt, sollten Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit eine Maschine zu betätigen, hingewiesen werden. **Nebenwirkungen\*:** **Häufig:** Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Palpitationen, peripheres Kältegefühl, Schmerzen Oberbauch, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Pruritus, Ausschlag, Muskelspasmen, sexuelle Funktionsstörung, Asthenie, Ermüdung, Ödeme. **Gellegentlich:** Hitzewallungen, Orthostasesyndrom, Übelkeit. **Selten:** Kurzatmigkeit. **Nicht bekannt:** Bradykardie. **Überdosierung\* Pharmakodynamische Eigenschaften\*:** Iterium, ein Oxazolin mit blutdrucksenkenden Eigenschaften, bindet selektiv an Imidazolinrezeptoren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antihypertensiva, Antiadrenerge Mittel, zentral wirkend, Imidazolin-Rezeptoragonisten, ATC-Code: C02AC06. **Art und Inhalt des Behältnisses\*:** Polyamid-Al-PVC-Blisterstreifen mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durch-drückrücken in einer Faltschachtel. Packungen zu 30 Stück. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers\*:** SERVIER AUSTRIA GMBH, Mariahilferstraße 20, 1070 Wien. [www.servier.at](http://www.servier.at) **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT\*:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**  
Stand Juni 2017.



## Das sympathische Antihypertensivum



Stressbedingte Hypertonie<sup>8</sup>



Metabolisches Syndrom<sup>3,5,7,10</sup>



Altersbedingte Hypertonie<sup>2,4,6</sup>



Perimenopausale Disposition<sup>9</sup>

### Einfache Kombination<sup>1,2</sup> mit:

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

Grüne Box



### Einfache Dosierung

**1-0-0 täglich**

**nach 4 Wochen<sup>1</sup>  
Erhöhung möglich**

**1-0-1 täglich**