

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

LINSS G

*Therapie der chronischen arteriellen Hypertonie und die Rolle
der Betablocker*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2003;
7 (1), 11-18*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Therapie der chronischen arteriellen Hypertonie und die Rolle der Betablocker

G. Linß

Die chronische arterielle Hypertonie ist ein Syndrom von Risikofaktoren, das durch erhöhte Blutdruckwerte, progrediente strukturelle und funktionelle Dysfunktion des Endothels und koexistierende Glukose- und Fettstoffwechselstörungen charakterisiert ist. Die Therapie ist auf die Verhütung bzw. Verzögerung von Endorganschäden und auf die Verbesserung der Lebensqualität gerichtet. Entscheidend ist das Erreichen von Blutdruckzielwerten: < 140 systolisch und < 90 mmHg diastolisch. Bei Diabetes mellitus sind die Zielwerte noch niedriger anzusetzen. Für Prognose und Beginn mit der medikamentösen Therapie ist eine Risikostratifizierung international akzeptiert. Nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapiemaßnahmen sind stets gemeinsamer Bestandteil des Therapieplanes. Die medikamentöse Therapie wird individuell nach Blutdruckwerten und Risikofaktoren sowie Begleiterkrankungen durchgeführt. Betarezeptorenblocker gehören zu den Klassikern der Hochdrucktherapie. Sie wirken antihypertensiv, antiischämisch, antiarrhythmisch, antioxidativ und antiproliferativ. Durch die Entwicklung Beta-1-selektiver Blocker und solcher mit zusätzlicher Vasodilatation hat sich ihr Anwendungsspektrum erweitert. Für Nebivolol und Carvedilol konnten die günstigen Effekte auf den peripheren Widerstand und auf die gestörte Endothelfunktion – NO-Modulation durch Nebivolol – nachgewiesen werden. Die praktischen Aspekte der Therapieführung mit diesen Substanzen beziehen sich auf die richtige Indikation, richtige Dosis, echte 24-Stunden-Wirkung bei Einmalgabe und sinnvolle Kombination mit anderen Antihypertensiva unter Beachtung der Nebenwirkungen und Kontraindikationen.

Chronic arterial hypertension represents a syndrom of risk factors, including elevated blood pressure values, progredient structural and functional dysfunction of the endothelium and coincidental disturbances of glucose and lipoprotein metabolism. Treatment is directed to prevention of target organ damage and to improvement of quality of life. The goal of antihypertensive therapy should be to restore blood pressure to levels defined as normal or optimal, at least < 140 mmHg syst. and < 90 mmHg diast. In patients with diabetes mellitus the desirable blood pressure values are even lower. Stratification of patients in term of their total cardiovascular risk is useful for the prognosis and for initiating antihypertensive drug treatment. Non-pharmacological and pharmacological treatment are joint part of the management strategy. The choice of antihypertensive drugs will be influenced by risk factors and concomitant diseases. Beta-adrenoreceptor-blocking drugs belong to the standard of antihypertensive therapy. They act antihypertensive, antiischemic, antiarrhythmic, antioxidative and antiproliferative. With the development of beta-1 selective blockers and such with additional vasodilating properties their spectrum of use increased. The favourable effects of carvedilol and nebivolol could be shown with respect to peripheral resistance and endothelial function – NO-modulation by Nebivolol. Principles of drug treatment with beta-blockers include the right indication, right dosis, true 24 h-blood pressure lowering with once-daily dose and appropriate combination with other antihypertensives with paying attention to side effects and contraindications. *J Hypertonie* 2003; 7: 11–18.

Definition und pathophysiologische Betrachtungsweise der Hypertonie

Die Bluthochdruckkrankheit ist ein Syndrom von Risikofaktoren, welches durch drei Kriterien charakterisiert ist:

- Erhöhte Blutdruckwerte (Abb. 1)
- Progrediente funktionelle und strukturelle endotheliale Dysfunktion mit Endorganschäden an Gefäßen, Herz und Nieren (Tab. 1)
- Gehäufte Glukose- und Fettstoffwechselstörungen

Eine moderne Betrachtungsweise impliziert Veränderungen in unterschiedlichen Systemen:

- Hämodynamik: Druck, Widerstand, Herzminutenvolumen, Blutvolumen
- Endothelfunktion: Lokales (autokrin-parakrines) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), Endothelin, Stickoxyd (NO)
- Rezeptorfunktion: Hämodynamik, Wachstumsvorgänge; Schnittstelle zu Herz, Nieren und Gefäßen
- Begleiterkrankungen: Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Endorganschäden

Grundlagen der Langzeitbetreuung von Hypertonikern

Das Anliegen der Hypertoniediagnostik wird der modernen Betrachtungsweise gerecht und stellt zugleich eine Grundlage für die Qualitätssicherung im Hochdruckmanagement dar (Tab. 2). Immerhin leben weltweit etwa 600 Millionen Hypertoniker, davon leiden 30 Millionen an einer sekundären Hochdruckform.

Von besonderer Bedeutung ist die Risikostratifizierung zur Quantifizierung der Prognose [1] (Abb. 2). Wichtige Risikofaktoren sind in Tabelle 3 aufgeführt. Weitere Fakto-

ren, die die Prognose beeinflussen, sind: Vermindertes HDL-, erhöhtes LDL-Cholesterin, Mikroalbuminurie bei Diabetes, gestörte Glukosetoleranz, erhöhtes Fibrinogen, falscher Lebensstil. Aus dieser Quantifizierung leitet sich auch die Indikation zum Beginn einer medikamentösen Therapie ab (Abb. 3). Sie ist im Blutdruckbereich von 140–179 mmHg systolisch und 90–109 mmHg diastolisch bei Patienten mit sehr hohem und hohem Risiko sofort (neben nicht medikamentösen Maßnahmen) gegeben. Bei Patienten mit mittlerem und geringem Risiko sollte primär eine 3–12-monatige Beobachtungs- und Schulungsphase sowie die Ausschöpfung nichtmedikamentöser Möglichkeiten erfolgen.

Diese Empfehlungen beruhen auf den absoluten Behandlungseffekten bezüglich Prävention eines akuten kardiovaskulären Ereignisses. Bei Hypertonikern mit niedrigem Risiko werden weniger als 5, bei Patienten mit mittlerem Risiko 5–7 Ereignisse/1000 Patientenjahre verhindert (Blutdrucksenkung syst./diast. 10/5 mmHg). Bei Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko sind es 7–10/>10, bei Blutdrucksenkung von 20/10 mmHg über 17/1000 Patientenjahre [1].

Blutdruckzielwerte und Endorganschäden

Um eine Verhütung oder Verzögerung von Endorganschäden bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen, gilt es, Blutdruckzielwerte unter antihypertensiver Therapie zu präzisieren (Abb. 4). Vorwiegend nach den Ergebnissen der HOT-Studie [2] sollen die Blutdruckwerte unter Ruhebedingungen zuverlässig systolisch unter 140 und diastolisch unter 90 mmHg gesenkt

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Günter Linß, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Hennigsdorf, D-16761 Hennigsdorf, Marwitzer Straße 91; E-mail: guenter.linss@t-online.de

Kategorie	Systolischer BD (mmHg)		Diastolischer BD (mmHg)
Optimal	<120		<80
Normal	<130	und	<85
Hoch-normal	130-139		85-89
Grad I Hypertonie (mild)	140-159	oder	90-99
Untergruppe:Borderline	140-149		90-94
Grad II Hypertonie(moderat)	160-179		100-109
Grad III Hypertonie (schwer)	≥ 180		≥ 110
Isolierte syst. Hypertonie	≥140	und	<90
Untergruppe:Borderline	140-159	und	<90

Abbildung 1: WHO/ISH-Klassifikation der arteriellen Hypertonie 1999

Tabelle 1: Normale und gestörte Endothelfunktion

Regulierung/Steuerung	Dysfunktion
Tonus und Struktur der Gefäßwand	Vasokonstriktion
Beeinflussung benachbarter Muskelzellen	Wachstumssteigerung
Wachstum der Gefäßzellen	auch nicht-myozytär = Remodelling
Oxydation von Lipiden	Permeabilitätserhöhung
Thrombotische und fibrinolytische Prozesse	Lipidanreicherung
Adhäsion von Leukozyten, Monozyten und Thrombozyten	Thrombose

Endotheliale Dysfunktion: Störung der strukturellen und funktionellen Integrität endothelialer Zellen mit Beeinträchtigung der Kommunikation zwischen strömendem Blut und der Gefäßwand. Für die Hypertonie entscheidend: Reduzierter Effekt von NO und gesteigerter Endothelineffekt [43]

Tabelle 2: Hochdruck-Assessment

Anliegen der Hypertoniediagnostik

- Bestätigung der Blutdruckerhöhung und Bestimmung seines Niveaus
- Ausschluß oder Identifizierung sekundärer Ursachen der Hypertonie
- Nachweis von Endorganschäden und Präzisierung ihres Ausmaßes
- Evaluierung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, die Einfluß auf Behandlung und Prognose besitzen

Qualitätsanforderungen für die Hochdrucktherapie

- Klare Hypertoniedefinition
- Praktikable Diagnostikstrategie als Grundlage für eine wissenschaftlich begründete Therapie
- Valide Zielblutdruckwerte unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen
- Risikostratifizierung bezüglich Therapiebeginn und -kontrollen
- Individuelle Therapiestaltung
- Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose

Tabelle 3: Risikofaktoren, die für die Risikostratifizierung herangezogen werden [1]

- Blutdruckwerte
- Männlicher Hypertoniker > 55 Jahre
- Weibliche Hypertonikerin > 65 Jahre
- Rauchen
- Gesamtcholesterin > 6,5 mmol/l (> 250 mg/dl)
- Diabetes mellitus
- Familiäre Belastung mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen

werden [1, 3]. Für Diabetiker, aber auch für Patienten mit nichtdiabetischer Nephropathie, gelten niedrigere Zielblutdruckwerte (s. Abb. 4). Auch bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz sind Blutdruckwerte unter 130 mmHg systolisch und unter 80 mmHg diastolisch anzustreben.

Das Erreichen der dargestellten Zielwerte sollte nicht schnell, sondern über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten erfolgen, darf jedoch dabei nicht aus dem Auge verloren werden.

Diese Empfehlungen gelten für Patienten etwa bis zum 80. Lebensjahr. Die Ergebnisse des „Hypertension in the very elderly trial“ (HYVET-Studie) liegen noch nicht vor. Auch die Autoren der HYVET-Pilotstudie [4] verweisen auf die Ergebnisse der noch laufenden Hauptstudie, um über die Höhe von Blutdruckzielwerten bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse, Gesamtmortalität und Lebensqualität eine Aussage vornehmen zu können.

Für die Therapieführung ist die Kontrolle von Organveränderungen ähnlich wichtig wie die Blutdrucksenkung:

- Herz: Linkshypertrophie (LVH), diastolische Dysfunktion, systolische Dysfunktion
- Nieren: eingeschränkte Nierenfunktion, Albuminurie
- Große Arterien: atherosklerotische Plaques, Intima-Media-Dicke
- Augenhintergrund: Veränderung der retinalen Arteriolen, Netzhautparenchymveränderungen

Des Weiteren bedürfen definierte Begleiterkrankungen an diesen Organen, wie z. B. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, ischämische Hirnerkrankungen, diabetische Nephropathie, Niereninsuffizienz und symptomatische arterielle Erkrankungen besonderer Beachtung im komplexen Therapieplan.

Nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapie

In einer gut geführten antihypertensiven Therapie sind **nichtmedikamentöse Maßnahmen** untrennbarer Bestandteil des Behandlungsplanes. Von hoher Evidenz (Grad A) [3] sind:

- Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten
- Senkung des Alkoholkonsums unter 30 g/die
- Kochsalzarme Kost (4–6 Gramm/die) [5]
- Körperliches Training

Evidenz-Grad B besitzen:

- Vermeidung des Zigarettenrauchens [6]
- Obst und gemüsereiche, fettreduzierte Kost mit Erhöhung des Anteils mehrfach ungesättigter Fette

Die **medikamentöse Therapie** wird heute individuell und nach vorliegenden Risikofaktoren und Begleiterkrankungen durchgeführt (Tab. 4). Die in Tabelle 4 auszugewiesene und in der Praxis bewährten Empfehlungen resultieren aus großen Hochdruckstudien. Auf einige sei besonders hingewiesen: HOT [2], UKPDS [7], HOPE [8], Syst-Eur [9], LIFE [10], IRMA 2 [11], IDNT [12], RENAAL [13].

In Hinblick auf die Senkung der erhöhten Blutdruckwerte ist nicht immer vorauszusagen, auf welches Mittel der Patient am besten anspricht. Die Responserate (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg) beträgt für nahezu alle

Blutdruck (mmHg)			
Andere Risikofaktoren Erkrankungen (Anamnese)	Stadium I 140-159 90-99	Stadium II 160-179 100-109	Stadium III ≥ 180 ≥ 110
I Keine anderen Risikofaktoren	Niedriges R.	Mittleres R.	Hohes R.
II 1-2 Risikofaktoren	Mittleres R.	Mittleres R.	Sehr hohes R.
III 3 o. mehr R. o. Diabetes o. Endorganschäden	Hohes R.	Hohes R.	Sehr hohes R.
IV Folge- und Begleitkh.	Sehr hohes	Sehr hohes	Sehr hohes R.

Abbildung 2: Risikostratifizierung zur Quantifizierung der Prognose der arteriellen Hypertonie

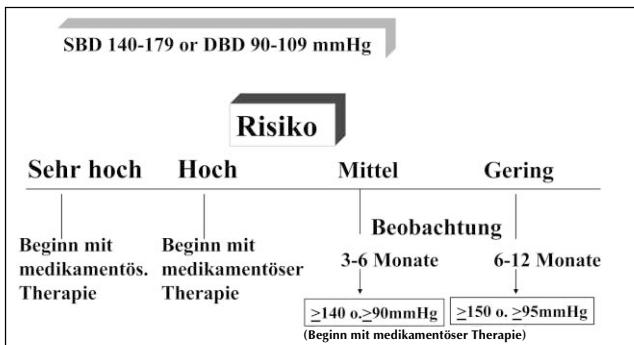


Abbildung 3: Behandlungsstrategie bei arterieller Hypertonie

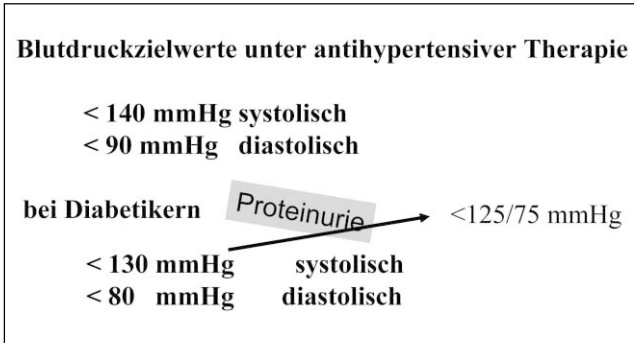


Abbildung 4: Blutdruckzielwerte unter antihypertensiver Therapie

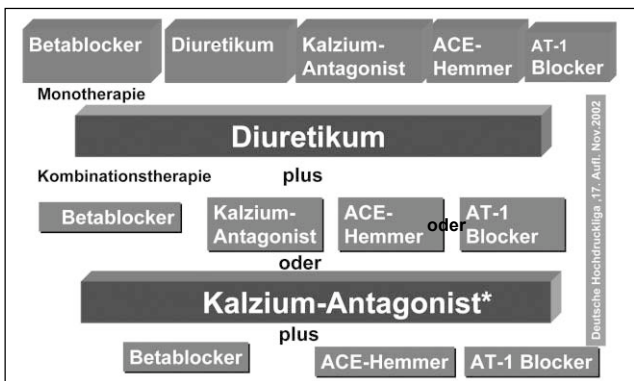


Abbildung 5: Therapieempfehlungen bei arterieller Hypertonie (Deutsche Hochdruckliga)

Tabelle 4: Antihypertensive Differentialtherapie – Auswahl der Substanzklassen nach Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Substanzklasse	Primär zu empfehlen bei Hypertonikern mit:
Betarezeptorenblocker	hyperdynamischer Regulation: Tachykardie, große Blutdruckamplitude koronarer Herzkrankheit, auch nach Herzinfarkt, nach PTCA, nach Herzoperation Herzinsuffizienz Schwangerschaft Angstreaktionen Diabetes mellitus, zusätzlich zu ACE-Hemmern oder All-Rezeptorblockern
Diuretika	Herzinsuffizienz (in Kombination) Niereninsuffizienz (Schleifendiuretika oder Xipamid) antihypertensiver Kombinationstherapie
Kalziumantagonisten	systolischer Hypertonie (auch bei älteren Hypertonikern) diastolischer Dysfunktion und normaler systolischer Herzfunktion koronarer Herzkrankheit und stabiler Angina pectoris schwer einstellbarer Hypertonie in Kombination Diabetes mellitus in Kombination mit ACE-Hemmern/All-Rezeptorantagonisten, Betablockern und Diuretika
ACE-Hemmer	Massenzunahme des Herzens Herzinsuffizienz koronarer Herzkrankheit nach Herzinfarkt Diabetes mellitus nichtdiabetischer Nephropathie kardiovaskulärem Hochrisikoprofil
All-Rezeptorenblocker	Diabetes mellitus Typ 2 Unverträglichkeit auf ACE-Hemmer vielen Nebenwirkungen unzureichend behandelter Herzinsuffizienz
Alpha 1-Rezeptorenblocker	schwer einstellbaren Hochdruckformen Dreifach-Kombinationstherapie benigner Prostatahyperplasie
Imidazolin-Rezeptor-Agonisten (Moxonidin)	tachykarder Regulation Adipositas metabolischem Syndrom Massenzunahme des Herzens

Antihypertensiva 50–60 %. Eine Kombinationstherapie ist in nahezu zwei Drittel der Fälle erforderlich, um die Zielwerte zu erreichen. Wichtige Bestandteile antihypertensiver Mehrfachkombinationen sind dabei Diuretika und Kalziumantagonisten (Abb. 5).

Als Beispiel dafür sei die Behandlung des hypertensiven Typ 2-Diabetikers angeführt (Abb. 6).

Betarezeptorenblocker in der Therapie der arteriellen Hypertonie

Studienergebnisse und Kontroversen

Betarezeptorenblocker wurden 1964 in die klinische Therapie primär als antianginöse Substanzen eingeführt. Sie stellen zusammen mit den Diuretika die Klassiker in der Hochdrucktherapie dar. Die Ergebnisse der großen, randomisierten, kontrollierten Studien sind in einer Metaanalyse von McMahon und Rodgers 1993 [14] zusammengefasst worden (Abb. 7). Die Resultate der großen Studien (MRC, IPPPSH, HAPPY, Lit. s. [1]) erbringen keine klaren Beweise für unterschiedliche Wirkungen von Diuretika und Betablockern bezüglich ihrer Effekte auf Schlaganfall und koronare Herzkrankheit. Bei Patienten mit Myokardinfarkt (auch ohne Hypertonie) konnte durch Gabe von Betablockern eine Risikoreduktion sowohl für Reinfarkt als

auch kardiovaskulären Tod um ein Viertel erreicht werden [15, 16].

In den WHO/ISH-Guidelines werden Betablocker als sicher, billig und effektiv in der antihypertensiven Monotherapie charakterisiert. Sie sind gute Kombinationspartner. Für ihre Anwendung besteht keine Altersbezogenheit (hauptsächliche Anwendungsbereiche s. Tab. 4).

Die Gabe von Betablockern sollte bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung und schwerer symptomatischer peripherer Gefäßerkrankung vermieden werden. Die periphere vaskuläre Erkrankung stellt lediglich eine „mögliche Kontraindikation“ [1] dar. Dies hängt vom klinischen Stadium der Durchblutungsstörung und der gewählten Substanz ab. Es sollten möglichst Betablocker eingesetzt werden, die den peripheren Widerstand senken (s. u.).

Ausgehend von den Ergebnissen älterer Studien stellt Kaplan 1999 [17] den Platz dieser Medikamente in der Hochdrucktherapie wie folgt dar: „Betablocker haben einen Platz in der Behandlung vieler Hypertoniker. Sie verdienen es jedoch nicht, gleichgestellt zu werden mit den Diuretika für die meisten unkomplizierten Hypertonien oder im Alter.“ Messerli und Grossman [18] folgern aus den Ergebnissen einer selbst durchgeführten Metaanalyse, daß Betablocker nicht länger für die Monotherapie der Hypertonie im Alter empfohlen werden sollten, da sie ungünstige metabolische und hämodynamische Effekte aufweisen. Hingegen belegten Staessen et al. [19] ebenfalls anhand der Auswertung großer Studien (HEP, MRC in the elderly, STOP, SHEP), daß auch bei älteren Patienten Betablocker gut für die Mono- und Kombinationstherapie (auch als first-line drugs) geeignet sind. Die meisten angewandten Betablocker in wichtigen Studien waren: MRC – Propranolol; IPPPSH – Oxprenolol, nichtselektiv mit ISA; HAPPHY – Metoprolol; MAPHY – Metoprolol; HEP – Atenolol; MRC elderly – Atenolol; STOP – Atenolol, Metoprolol, Pindolol; SHEP – Atenolol.

In der kürzlich veröffentlichten LIFE-Studie (Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension) [10] wurde an einem großen Patientengut mit essentieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie die Effektivität einer Losartan-basierten Therapie mit der einer Atenolol-basierten Behandlung verglichen. Primärer Endpunkt war die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. 4.605 Patienten erhielten Losartan (50–100 mg, wenn erforderlich zusätzlich Hydrochlorothiazid), 4.588 Patienten erhielten Atenolol (50–100 mg, wenn erforderlich zusätzlich Hydrochlorothiazid). Das mittlere Alter der Hypertoniker betrug 67 Jahre, die Follow-up-Periode 4,8 Jahre. Am Ende der Beobachtungsperiode betragen die Blutdruckwerte in der Losartangruppe 144/81 mmHg, in der Atenololgruppe 145/81 mmHg. In der Losartangruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion von Schlaganfall und neu aufgetretenem Diabetes mellitus (Abb. 8). In den Subgruppen mit Diabetes mellitus (n = 586 Losartangruppe, n = 609 Atenololgruppe) betrug die relative Risikoreduktion (RRR) für den kombinierten Endpunkt in der Losartangruppe im Vergleich zur Atenololgruppe 24 % und für die Gesamtmortalität 39 %.

Im European Hypertension Specialist Program vom 30.06.2002 wird von van Zwieten [20] ausgeführt, daß die verfügbaren Betarezeptorenblocker unterschiedliche Eigenschaften besitzen, die eine Relevanz in ihrer prakti-

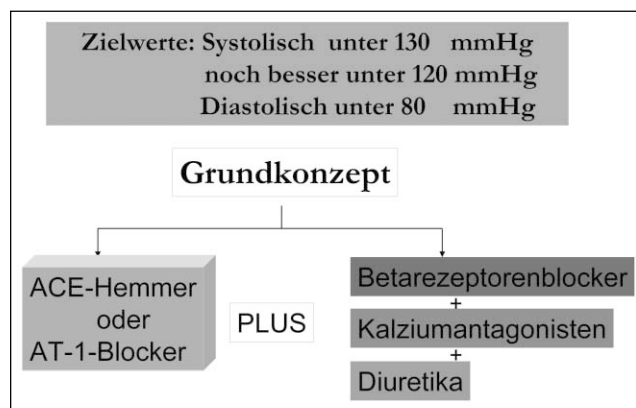


Abbildung 6: Therapie der Hypertonie bei Diabetes mellitus

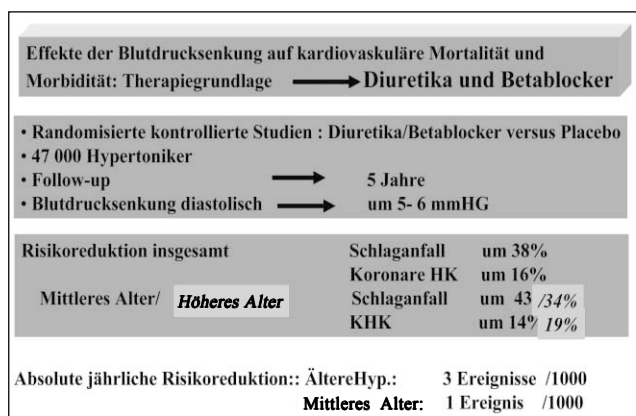


Abbildung 7: Ergebnisse großer Hochdruckstudien mit Diuretika und Betablockern

schon Anwendung haben können. Als Empfehlung für den Gebrauch von Betablockern wird hervorgehoben [20]:

- Gebrauch eines Betablockers in einer einmal täglichen Formulierung
- Vermeiden von ISA-Betablockern
- Ein Medikament wie Sotalol gehört als Antiarrhythmikum der Klasse III an und kann zu unerwünschten Nebenwirkungen führen.

Indikationen für die Betablockertherapie und Klassifikation der Substanzgruppe

Aufgrund der Wirkungsprinzipien (Abb. 9, Tab. 5) können die wichtigsten Indikationen für Betablocker abgeleitet werden:

- Chronische arterielle Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit, Zustand nach akutem Myokardinfarkt
- Chronische stabile Herzinsuffizienz
- Tachykarde, supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- Hyperkinetisches Herzsyndrom
- Hyperthyreose
- Portale Hypertonie (nichtselektiver Blocker)
- Tremor (nichtselektiver Blocker)

Für die Praxis ist die Tatsache von Bedeutung, daß nicht alle Betablocker gleich sind. Das betrifft sowohl die Hämodynamik als auch definierte organprotektive Eigenschaften. Das Herz des Menschen enthält zu etwa 80 % beta₁-Rezeptoren und zu 20 % beta₂-Rezeptoren. Eine medikamentöse Blockade derselben bewirkt negative Inotropie, negative Chronotropie und negative Dromotropie. Die Gefäße hingegen sind nahezu zu 100 % mit

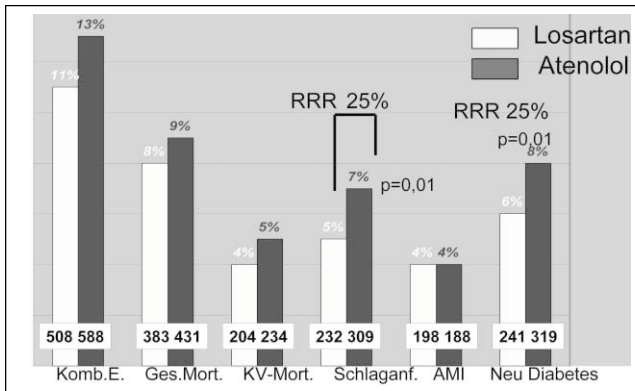


Abbildung 8: Ergebnisse der LIFE-Studie: Die absoluten Patientenzahlen sind im unteren Teil der Säulendiagramme angegeben. Komb. E. = Kombiniertes Endpunkt (Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität)

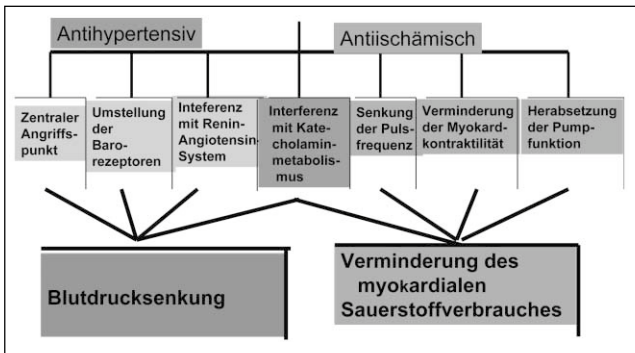


Abbildung 9: Wirkprinzipien der Betarezeptorenblocker

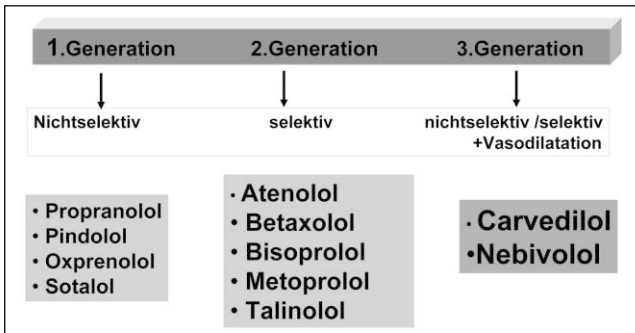


Abbildung 10: Klassifikation von Betablockern (in Anlehnung an Bristow 1998)

	Blutdruck	Herzzeitvolumen	Peripherer Gesamtwiderstand	Frequenz
1. & 2. Generation	↓	↓	↑	↓
3. Generation	↓	↑	↓	↓

Abbildung 11: Hämodynamik und Betablocker

beta₂-Rezeptoren besetzt, die Lipolyse erfolgt über beta₃-Rezeptoren. Vaskulär führt die Blockierung der beta₃-Rezeptoren zur Gefäßverengung. Darüberhinaus resultiert eine Hemmung der Glykolyse und Lipolyse sowie der muskulären Erregbarkeit (wichtig für die Tremortherapie). Die chronische arterielle Hypertonie ist hämodynamisch durch einen erhöhten peripheren Widerstand charakterisiert, so daß die fehlende gefäßerweiternde Wirkung, zumindest der nicht-selektiven Blocker, ungünstig ist.

Die beta₁/beta₂-Selektivität wird in der Klassifikation nach Bristow [21] berücksichtigt, weiterhin auch für die dritte Generation (dazu gehören Carvedilol und Nebivolol) die Vasodilatation durch zusätzliche pharmakologische Eigenschaften (Abb. 10 und Abb. 11).

Beim Vergleich der Betablocker – mit Bedeutung für die Hypertonietherapie – sind neben der Selektivität weiterhin Resorption, Bioverfügbarkeit und Eliminationshalbwertszeiten von Bedeutung (Tab. 6).

Die höchste Selektivität am menschlichen Myokard zeigt nach Untersuchungen von Brixius et al. 2001 [22] Nebivolol (Abb. 12). Bei Carvedilol handelt es sich hingegen um einen nicht-selektiven Betablocker. In derselben Arbeit [22] zeigten die Autoren in unterschiedlichen Experimenten, daß Nebivolol wie auch Metoprolol und Carvedilol keine intrinsischen sympathomimetischen Eigenwirkungen am menschlichen Myokard besitzen. Das entspricht auch den Angaben von Mc Neely et al. [23].

Betarezeptorenblocker der dritten Generation

Die Ergebnisse in der Hochdrucktherapie mit (älteren) Betablockern der 1. und 2. Generation sind gut dokumentiert (s. o.). Wie erklären sich die zusätzlichen pharmakologischen Eigenschaften der 3. Generation und welche Bedeutung besitzen sie?

Carvedilol entfaltet seine günstigen hämodynamischen Effekte durch eine zusätzliche Blockierung postsynaptischer alpha₁-Rezeptoren. Es senkt den peripheren Widerstand. Das Herzminutenvolumen wird im Langzeitverhalten nicht beeinflusst [24].

Die vasodilatatorischen Wirkungen – wie auch noch zu beschreibende weitere Effekte – von **Nebivolol** beruhen auf einer endothelabhängigen Vasodilatation durch Anstieg der vaskulären NO-Produktion [25–28]. Stickoxyd (NO) wird im Endothel – dem größten endokrinen Organ des Menschen – aus der Aminosäure L-Arginin unter der Vermittlung der endothelialen NO-Synthase gebildet (Abb. 13). Der Mechanismus der angepaßten NO-Synthesesteigerung unter Nebivolol ist noch nicht völlig geklärt. Eine endotheliale beta-2-adrenerge rezeptorenvermittelte NO-Freisetzung wird für möglich gehalten [26]. Nebivolol bewirkt darüber hinaus eine signifikante Verminderung der Endothelin-1-Sekretion [26]. Die Steigerung der NO-Produktion durch Nebivolol bewirkt nicht nur die Vasodilatation, sondern auch eine Steigerung der Dehnbarkeit des linken Ventrikels, eine Herabsetzung der Plättchenaggregation und die Verminderung der Mitogenese und Proliferation kardiovaskulärer Zellen. Die vasodilatierende Wirkung von Nebivolol in Verbindung mit der Blutdrucksenkung wurde von verschiedenen Autoren im Vergleich zu anderen Betablockern bei menschlicher Hypertonie nachgewiesen [29].

Tabelle 5: Pathophysiologische Grundlagen für die Anwendung der Betarezeptorenblocker bei Herzinsuffizienz

Myokardprotektion	Reduktion der sympathischen Überaktivität
Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse	Normalisierung der herabregulierten Rezeptoren
Rhythmusstabilisierung	Anheben der Flimmerschwelle
Herzfrequenzsenkung	Verbesserung der kontraktilen Fähigkeiten
Antioxydative, anti-proliferative Wirkung; Senkung von Angiotensin II	Hemmung von Apoptose und Remodelling

Tabelle 6: Pharmakokinetische Daten von Betarezeptorenblockern (Auswahl) (nach [15])

Medikament	Resorption (%)	Bioverfügbarkeit (%)	Halbwertszeit (h)
Propranolol	> 90	30	4–6
Atenolol	50	50	6–11
Betaxolol	> 95	80	16–22
Bisoprolol	> 90	88	10–12
Carvedilol	85	25	6–10
Celiprolol (ISA)	25	50	4–5
Metoprolol	95	> 50	3–4
Nebivolol	> 90	> 50	22*
Sotalol	75–90	75–90	7–18
Talinolol	50–70	55	4–6

*einschließlich Metabolite

Tzemos et al. [28] fanden bei 12 Hypertonikern einen signifikanten Anstieg der Vorderarmdurchblutung auf Acetylcholin im Vergleich zu Atenolol und Placebo (Abb. 14). Durch gleichzeitige Gabe des NO-Synthasehemmstoffes LNMMA wurde dieser Effekt gehemmt. Dies zeigt, daß der Nebivololeffekt durch vermehrte NO-Freisetzung hervorgerufen wird. Auch in jüngsten Arbeiten wurden die günstigen hämodynamischen Effekte bei Patienten mit arterieller Hypertonie nachgewiesen [30–32].

Die endothelabhängige Vasodilatation wurde auch für Carvedilol im Vergleich mit dem ACE-Hemmer Perindopril bei Hypertonikern mit Diabetes gezeigt [33]. Von den neuen Carvedilolarbeiten sind die gute Beeinflussung der arrhythmogenen Aktivitäten bei Patienten mit essentieller Hypertonie [34], die Hemmung der Noradrenalinfreisetzung im menschlichen Herzen [35] und die Kurz- und Langzeiteffekte auf den sympathovagalen Tonus bei essentiellen Hypertonikern [36] hervorzuheben.

Organprotektive Effekte der Betablocker betreffen auch die antiproliferativen und antioxydativen Wirkungen sowie die Reduktion des oxydativen Stresses. Der Nachweis solcher Effekte bezieht sich vorwiegend auf Patienten mit koronarer Herzkrankheit, mit Herzinsuffizienz und auch gesunde Freiwillige [37, 38].

Zwei Vorzüge von Nebivolol für die Hochdrucktherapie sollen noch kurz erwähnt werden:

- Die Substanz erzeugt keine Hyperreagibilitätsveränderungen und Atemwegobstruktionsveränderungen bei Hypertonikern mit bronchialer Hyperreagibilität (n = 24) [39]. Nebivolol einmal 5 mg täglich verabreicht, reduziert nicht die Atemfunktion bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung und arterieller Hypertonie (n = 12) [40].

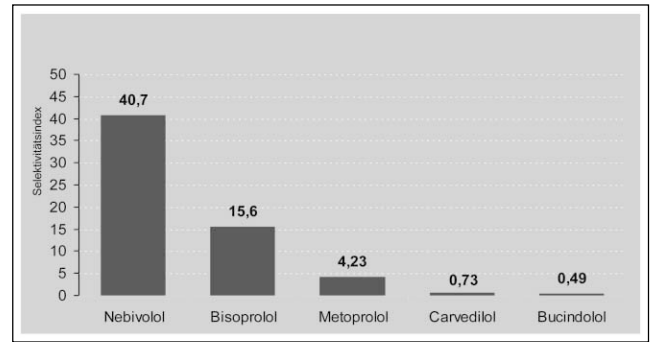


Abbildung 12: Selektivitätsindizes verschiedener Betablocker (nach [22])

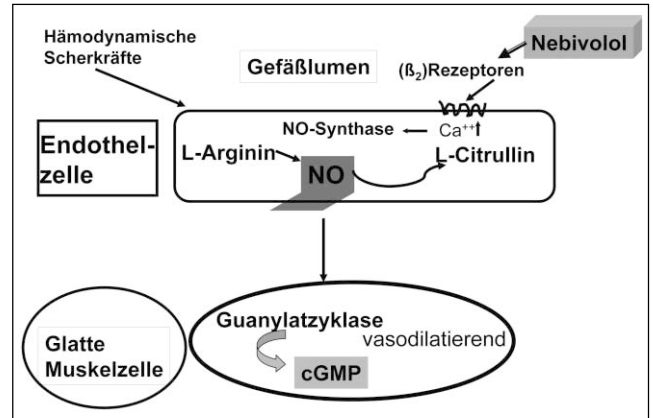


Abbildung 13: Stickoxyd-Synthese im Endothel und Wirkung auf die benachbarte Muskelzelle

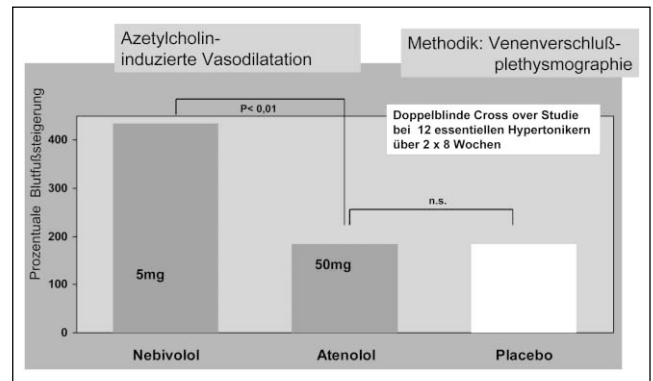


Abbildung 14: Acetylcholininduzierte Vasodilatation unter Gabe von Nebivolol und Atenolol (nach [28])

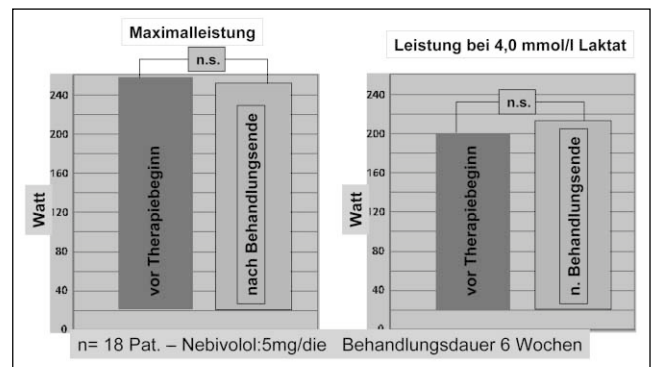


Abbildung 15: Körperliche Leistungsfähigkeit unter Gabe von Nebivolol (nach [41])

Sprechstunde	
Welche Kombinationen sind günstig? - Betablocker plus:	
Blutdruck	Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer / AT1-Blocker, Alpha-1-Blocker
Herz	ACE-Hemmer/AT 1-Blocker, Diuretika, Kalziumantagonisten
Niere	Diuretika, ACE-Hemmer / AT1-Blocker, Kalziumantagonisten, Alpha-1-Blocker
Stoffwechsel	ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Kalziumantagonisten, Alpha-1-Blocker, Diuretika

Abbildung 16: Betablocker bei Hypertonie: Vorschläge zur antihypertensiven Kombination in Abhängigkeit vom Risikoprofil und Begleitkrankheiten

- Bei effektiver Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung in Ruhe und unter Belastung führt Nebivolol 5 mg einmal täglich weder zu einer negativen Beeinflussung der körperlichen Leistungsfähigkeit noch des Energiemetabolismus bei physisch aktiven Patienten mit arterieller Hypertonie (n = 18, Therapiedauer 6 Wochen) (Abb. 15) [41].

Praktische Aspekte zur Führung der Hochdrucktherapie mit Betablockern

Ausgehend von der Tatsache, daß der zwingende Grund für die Behandlung der arteriellen Hypertonie in der Vorbeugung kardiovaskulärer Komplikationen besteht, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der zahlreichen Hochdruckstudien mit verschiedenen antihypertensiven Substanzklassen, empfehlen die Expertenkomitees [1, 3, 42] Betarezeptorenblocker als nützliche First-line-Therapie für eine große Gruppe von Hypertonikern (vgl. Tab. 4). Durch die Entwicklung Beta-1-selektiver Substanzen und von Betablockern mit zusätzlichen pharmakologischen Eigenschaften (vornehmlich periphere Vasodilatation und Beeinflussung der endothelialen Dysfunktion) hat sich das Indikationsgebiet für diese Substanzklasse in der Hochdrucktherapie deutlich erweitert. Auch für die Betablocker gelten die Empfehlungen zur Durchführung der Hochdrucktherapie in der Praxis:

- Beginn mit niedriger Dosierung und langsamer Auftitrierung bis zum sinnvollen Dosisbereich nach individuellem Risikoprofil (Tab. 7)
- Wahl einer optimalen Formulierung mit echter 24-Stunden-Blutdruckwirkung bei Einmalgabe
- Eine frühzeitige Kombination ist besser als eine hochdosierte – oft nebenwirkungsreiche – Monotherapie. Bei der Wahl und Reihenfolge der zu kombinierenden Medikamente (bis Vierer-Kombination bei therapieresistenter Hypertonie) sind mehrere Aspekte von Nutzen (Abb. 16):
 - Steht vorwiegend die Senkung der erhöhten Druckwerte im Vordergrund?
 - Handelt es sich um einen hypertonen Herzpatienten?
 - Handelt es sich um einen hypertonen Nierenpatienten?
 - Stehen Stoffwechselprobleme im Vordergrund?
- Regelmäßige Therapiekontrollen bezüglich der elektrischen Herzrhythmickeit, der Atemfunktion und der individuellen Verträglichkeit
- Beachtung von Interaktionen mit anderen Medikamenten, z. B. Maskierung und Verlängerung der insulininduzierten Hypoglykämie
- Beachtung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen (Tab. 7)

Tabelle 7: Betarezeptorenblocker zur antihypertensiven Langzeittherapie (Auswahl) (nach: Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. Deutsche Hochdruckliga. Deutsche Hypertonie Gesellschaft. 16. Auflage, Juni 2001. Berliner Straße 46, D-69120 Heidelberg)

Freiname	Tagesdosis in mg (Dosisbereich)	Wichtige Nebenwirkungen und Kontraindikationen
Nebenwirkungen:		
Propranolol	80–320	Bradykardie, Bronchospasmus, kalte Hände, kalte Füße, Potenzstörungen, Akkomodationsstörungen, Depression*
Atenolol	50–100	
Betaxolol	10–20	
Bisoprolol	2,5–10	
Carvedilol	12, 5–25	
Celiprolol (ISA)	200–400	
Metoprolol	50–200	
Nebivolol	2, 5–5	
Talinolol	100	
Kontraindikationen:		
AV-Block 2. u. 3. Grades, akute Herzinsuffizienz, sinuatriale Blockierungen, Sinusknotensyndrom, obstruktive Ventilationsstörungen, schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen		

*nicht bei hydrophilen Betablockern

Literatur:

1. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension-Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151–83.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Menard J. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
3. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. (Deutsche Hochdruckliga). Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 201–38.
4. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Results of the Pilot Study for the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET-Pilot). J Hypertens 2002; 20 (Suppl. 4): 5.
5. Luft FC, Weinberger MH. Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs. Satellite symposium on calciumantagonists. Hypertension 1988; 11: 229–32.
6. Sleight P. Smoking and hypertension. Clin Exp Hypertens 1993; 15: 1181–92.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713–20.
8. The Heart Outcome Prevention Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Cekić H, Arabadzisz GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial. Lancet 1997; 350: 757–64.
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, deFaire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LA, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
11. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870–8.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Ratz I, for the collaborative study group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851–60.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–9.
14. MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatments on vascular disease, reappraisal of the evidence in 1994. J Vasc Med Biol 1993; 4: 265–71.
15. Hoffmann G, Maisch B. Beta-Blocker bei kardiovaskulären Erkrankungen. Uni-med Verlag AG Bremen-London-Boston, 2002; 16–40.
16. Yusuf F, Petro R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 335–71.

17. Kaplan NM, The place for beta-blockers in treating hypertension. *Eur Heart J* 1999; 20: 5–6.
18. Messerli FH, Grossman E. Diuretics, beta-blockers, and gin and tonic. *Eur Heart J* 1999; 20: 25–30.
19. Staessen JA, Wang JG, Birkenhäger WH, Fagard R. Treatment with beta-blockers for the primary prevention of the cardiovascular complications of hypertension. *Eur Heart J* 1999; 20: 11–25.
20. van Zwieten PA. How to use diuretics, beta blockers, calcium antagonists, and combination therapy. *European Society of Hypertension*. www.eshonline.org/education/lectures/zweiten.htm
21. Bristow MR. beta-adrenergic rezeptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558–69.
22. Brixius K, Bundkirchen A, Bölc B, Mehlhorn U, Schwinger RHG. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1330–8.
23. Mc Neely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension: A review. *Drugs* 1999; 57: 633–51.
24. Weber K, Bohemeke T, van der Does R, Taylor SH. Comparison of hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Cardiovasc Drug Ther* 1996; 10: 113–7.
25. Bowman AJ, Chen CPH, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 199–204.
26. Broeders MAW, Doevendans PA, Bekkers BCAM, Bronsaer R, van Gorsel E, Heemskerck JWA, oude Egbrink MGA, van Breda E, Reneman RS, van der Zee R. Nebivolol: A third generation Beta-Blocker that augments vascular nitric oxide release. *Circulation* 2000; 102: 677–84.
27. Kubli S, Feihl F, Waeber B. Beta-blockade with nebivolol enhances the acetylcholine-induced cutaneous vasodilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 238–44.
28. Tzemos N, Lim PO, MacDonald Th M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. A randomized, double-blind crossover-study. *Circulation* 2001; 104: 511–4.
29. Cleophas TJ, Niemeyer MG, Kalmansohn RB, van der Wall EE. Drug therapy, nebivolol. *Cardiologie* 2000; 7: 179–84.
30. Eliseyeva MR, Azimova NN, Abdullaeva IN, Tursunov RR, Beckbulatova TSh. Influence of Nebivolol on the endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *J Hyp* 2002; 20 (suppl. 4): 266.
31. Morizzo C, Vittone F, Colantuoni A, Kozaokova M, Magagna A, Morales MA, L'Abbate A, Palombo C. Nebivolol improves spontaneous vasomotion and endothelium-dependent vasodilation in the peripheral microcirculatory bed of hypertensive patients. *J Hyp* 2002; 20 (suppl 4): 513.
32. Soboleva G, Rogoza A, Buziashvilli Yu, Shumilina M, Konovalova G, Masenko V, Lankin V, Kobilyanski A, Karpov Yu. Endothelial function, lipid peroxidation and 24-hour blood pressure profile in essential hypertension on long-term nebivolol treatment. *J Hyp* 2002; 24 (suppl 4): S268.
33. Giugliano D, Marfella R, Acampora R, Giunta R, Copola L, D'Onofrio F. Effects of perindopril and carvedilol on endothelium-depend vascular function in patients with diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 1998; 21: 631–6.
34. Zarkos I, Livieratos G, Vrana I, Loulias N, Sinnis P, Thireos E, Nearchou N, Papamichael D. Carvedilol favorably affects arrhythmogenic activity in essential hypertension. *J Hyp* 2002; 20 (suppl 4): S166.
35. Richardt D, Kurz T, Adler S, Burgdorf C, Kraatz E, Nötzold A, Richardt G. Noradrenaline release in the human heart: Effect of Carvedilol. *J Hyp* 2002; 20 (suppl 4): S300.
36. Zarkos I, Livieratos G, Vrana I, Loulias N, Sinnis P, Thireos E, Nearchou N, Papamichael D. Short and long-term effects of carvedilol on sympathovagal tone in essential hypertensives. *J Hyp* 2002; 20 (suppl 4): S1.
37. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, Klausner M, Wesselborg S, Schüler S, Schulze-Osthoff K. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 430–9.
38. Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, Tsikas D, Frölich JC. Nebivolol decreases oxidative stress in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 50: 377–9.
39. Matthys H, Giebelöhäus V, von Fallois J. Nebivolol (Nebiler®): ein sicherer Betablocker der dritten Generation – auch für Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen? *Z Kardiol* 2001; 90: 760–5.
40. Dal Negro RW, Tognella S, Pomari C. Once-daily nebivolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 361–7.
41. Predel HG, Mainka W, Schillings W, Knigge H, Montiel J, v. Fallois J, Agrawal R, Schramm T, Graf C, Giannetti BM, Bjarnason-Wehrens B, Prinz U, Rost RE. Integrated effects of the vasodilating betablocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physical active patients with arterial hypertension. *J Hum Hyp* 2001; 15: 715–21.
42. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.
43. Panza JA. High-Normal Blood Pressure-More “High” than “Normal”. *N Engl J Med* 2001; 345: 1337–40.



Prof. Dr. med. Güner Linß, FESC

Geboren 1943. Medizinstudium in Berlin. 1967 Staatsexamen in der Fachrichtung „Medizin“ an der Humboldt-Universität zu Berlin. 1968 Promotion. 1973 Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin. 1975 Habilitation. 1976 Anerkennung als Subspezialist Kardiologie/Angiologie. 1978 Berufung zum Dozenten. 1980 Berufung zum Professor an der Humboldt-Universität zu Berlin. 1989 Ernennung zum Fellow of the European Society of Cardiology (F.E.S.C.). Seit 1976 Chefarzt-Innere Medizin/Kardiologie. Derzeitige Position: Leitender Chefarzt des Krankenhauses Hennigsdorf und Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin, Schwerpunkte: Kardiologie/Angiologie/Pneumologie am Krankenhaus Hennigsdorf. Mitglied in vielen nationalen und internationalen Fachgesellschaften. 288 Publikationen auf den Gebieten Kardiologie, Hypertensiologie, Geriatrie. 4 Monographien.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)