

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

DÖRFFEL Y, DÖRFFEL WV, SCHOLZE J
Differentialtherapie mit Kalziumantagonisten

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2004;
8 (3), 11-16*

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 Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. 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 Pneumologie**

- ✓ 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 auch eingebettete Videosequenzen.

Differentialtherapie mit Kalziumantagonisten

Y. Dörffel, W. V. Dörffel*, J. Scholze

Der antihypertensive Effekt der Kalziumantagonisten ist bei allen Altersgruppen und Rassen seit längerem erwiesen. Darüber hinaus sind verschiedene andere positive Wirkungen dokumentiert, wie z. B. die Verbesserung der Endothelfunktion, Reduktion der Atheroskleroseprogression in der A. carotis, Reduktion der linksventrikulären und der arteriolen Hypertrophie sowie eine Verbesserung der arteriellen Compliance. Kalziumantagonisten verschlechtern nicht den Lipid- oder Glukosestoffwechsel. Für den Einsatz in der Praxis ist die Kenntnis der Heterogenität der Substanzklasse mit sich daraus ableitenden Vor- und Nachteilen sowie unterschiedlichen Indikationen von großer Relevanz. Den Prototypen der Non-Dihydropyridine Verapamil (chem. Phenylalkylamin) und Diltiazem (chem. Benzothiazepine) steht die umfangreiche Substanzklasse der Dihydropyridine (DHP) gegenüber. Zu den DHPs zählen neben dem Prototyp Nifedipin die neueren Substanzen wie Nitrendipin, Nisoldipin, Amlodipin, Felodipin, Lacidipin und Lercanidipin. DHPs sind in erster Linie Vasodilatoren, die durch eine Reduktion des peripheren vaskulären Widerstandes den arteriellen Blutdruck senken. Insbesondere bei älteren Präparaten mit schnellem Wirkungseintritt, wie z. B. beim unretardierten Nifedipin, einem DHP der ersten Generation, kann eine autonome Gegenregulation ausgelöst werden. Bei den modernen DHPs mit längerer Wirkungsdauer und bei den Non-DHPs ist dieser Effekt bedeutend abgeschwächt oder gar nicht mehr nachweisbar. In mehreren prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Studien konnte bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie eine Reduktion der Schlaganfallrate dokumentiert werden (Syst-Eur, Syst-China), signifikante Unterschiede bezüglich Mortalität und Morbidität ergaben sich im Vergleich mit anderen Antihypertensiva (Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer) nicht (STOP-2, INSIGHT, NORDIL, ALLHAT, INVEST). In der meist erforderlichen antihypertensiven Kombinationstherapie erweisen sich Kalziumantagonisten als ideale Partner in der Kombination mit ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten, Betablockern und Diuretika (Evidenzgrad 1–3). Wir empfehlen Kalziumantagonisten insbesondere für ältere Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und hohem Schlaganfallrisiko, für Patienten mit COPD und Asthma bronchiale, Raynaud-Syndrom, Prinzmetal-Angina, diastolischer Dysfunktion inkl. diastolischer Herzinsuffizienz sowie in Kombination mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten für Patienten mit ausgeprägter linksventrikulärer Hypertrophie.

Calcium-channel blockers (CCBs) have long been recognized as potent agents for antihypertensive therapy, with substantial blood pressure reduction in all age groups and races. CCBs improve endothelial function, may positively influence atherosclerosis in carotid arteries, reduce left ventricular hypertrophy, and hypertrophy of the resistance vessels, and improve arterial compliance. They do not adversely affect lipids and serum glucose. But CCBs are also a heterogenous class of drugs composed of the phenylalkylamine verapamil, the benzothiazepine diltiazem, and the large group of dihydropyridines (DHPs) with the prototype nifedipine, and an increasing number of newer agents (e.g. nitrendipine, nisoldipine, amlodipine, felodipine, lacidipine and lercanidipine). DHPs are primarily vasodilators, lowering blood pressure by decreasing peripheral vascular resistance at the level of the small arterioles. This effect can be followed by an autonomic counterregulation especially in drugs with a rapid onset of action. This is markedly reduced or abolished in the treatment with the modern long acting DHPs and is also not the case in the treatment with non-DHPs. Prospective randomised controlled outcome studies demonstrated a significant reduction in stroke in elderly patients with isolated systolic hypertension compared with placebo (Syst-Eur, Syst-China), and no significant differences in cardiovascular mortality and combined morbidity compared with diuretics, beta-blockers or ACE-inhibitors (STOP-2, INSIGHT, NORDIL, ALLHAT, INVEST). To normalize the blood pressure it is mostly necessary to combine antihypertensive drugs. Here are CCBs ideal partners for a therapy with ACE-inhibitors, AT1-antagonists or beta-blockers and diuretics. With respect to the antihypertensive differential therapy the author recommends CCBs based on studies with the evidence-grade 1–3; especially for elderly hypertensives (with isolated systolic hypertension and a high risk of stroke), for patients with COPD and asthma bronchiale, Raynaud's syndrome or Prinzmetal-angina, patients with diastolic function disturbances including diastolic heart failure or hypertensives with massive left ventricular hypertrophy (in combination with ACE- or AT1-inhibitors). *J Hypertonie 2004; 8 (3): 11–16.*

Kalziumantagonisten sind eine äußerst heterogene Substanzklasse. Das betrifft sowohl unterschiedliche Angriffspunkte, unterschiedliche pharmakokinetische Daten als auch unterschiedliche pharmakologische und pathophysiologische Wirkungsweisen. Obwohl alle gegenwärtig zugelassenen Kalziumantagonisten eine Blockierung der L-Typ-Kalziumkanäle bewirken, lassen sich aufgrund unterschiedlicher „Andock“-Stellen pharmakologisch und vom Wirkungsspektrum her 3 Gruppen differenzieren: Phenylalkylamine (synonym: Verapamilgruppe), Benzothiazepine (syn.: Diltiazemgruppe) und Dihydropyridine (syn.: Nifedipingruppe).

Während Verapamil seinen Angriffspunkt an Gefäßen und Herz gleichermaßen entfaltet, wirken Dihydropyridine weitgehend selektiv am arteriellen bzw. arteriolen Gefäßsystem. Diltiazem nimmt bezüglich der Vaso-selektivität eine Mittelstellung ein. Verapamil-Abkömmlinge und Diltiazem entfalten neben genereller Vasodilatation negativ inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkungen, senken also die Herzfrequenz und wirken antiarrhythmogen, was für die Behandlung supraventrikulärer tachykarder Rhythmusstörungen relevant sein kann.

Gleichzeitig ist jedoch generelle Vorsicht bei der Herzinsuffizienz geboten.

Unter den Dihydropyridinen bestimmen pharmakokinetische Daten, wie Anflutung, Halbwertszeiten und Rezeptoradhäsivität ganz entscheidend das Wirkungs-, Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil. Besonders kurz wirkende Dihydropyridine induzieren infolge des raschen Blutdruckabfalles eine Aktivierung der Barorezeptoren, die ihrerseits eine sympathikotone Stimulation mit Erhöhung der Noradrenalinspiegel auslösen, die nicht nur der Drucksenkung entgegenwirkt, sondern für unerwünschte Wirkungen verantwortlich zeichnet, wie Tachykardie, Palpitationen bis hin zur Angina pectoris, Unruhezuständen oder Kopfschmerzen. Darüber hinaus beinhaltet die Aktivierung des Sympathikus die Gefahr von Herzrhythmusstörungen, Elektrolytverschiebungen (Hypokaliämie, besonders in Kombination mit Antiasthmatica) und langfristige die Proliferation glattmuskulärer und bindegewebiger Anteile. Das Ausmaß der neuroendokrinen Stimulation hängt bei den Dihydropyridinen sowohl von der Substanz als auch ganz entscheidend von der Schnelligkeit des Wirkungseintritts ab und ist bei einigen neueren Substanzen in der chronischen Anwendung nicht mehr zu beobachten (z. B. Lercanidipin [1]). Generell ist daher ein deutlicher Trend hin zu Dihydropyridinen der zweiten und dritten Generation und hierbei besonders zu denen mit protrahiertem Wirkungseintritt und langer Wirkungsdauer zu beobachten. Amlodipin besitzt aufgrund seiner langen Halbwertszeit und Lacidipin sowie Lercanidipin aufgrund

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin und *Medizinischen Klinik II, Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, HUMAINE Klinikum Bad Saarow
Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Yvonne Dörffel, Stellvertretende Direktorin Med. Poliklinik Charité, CCM, Humboldt-Universität zu Berlin, Luisenstraße 11–13A, D-10117 Berlin, E-mail: yvonne.doerffel@charite.de

Tabelle 1: Differentialindikation für Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ versus Betablocker beim Hypertoniker mit hyperkinetischer Kreislaufsituation (Herzfrequenz über 75–80/min) ohne Komorbiditäten

Indikation für	Non-DHP-Kalziumantagonisten (Verapamil-Typ)	Betarezeptorenblocker
BMI > 28 kg/m ²		
Bauchumfang > 102 cm > 94 cm	neutral	Cave: Gewichtszunahme, Insulinsensitivität verschlechtert, höhere Diabetesinzidenz
Körperliche Aktivität	bevorzugt bei Ausdauersportlern	Leistungsreduktion möglich
TG ↑, HDL ↓	neutral	negativ
Nikotinabusus		reduzierter kardiovaskulärer Schutz
Chron. Bronchitis		Verschlechterung möglich
Asthma bronchiale		kontraindiziert
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Obstipation	Potenzstörungen, Depression, Leistungsabfall
Unruhe, Tremor, Palpitationen	fragliche Wirkung	bevorzugen

einer hohen Lipophilie mit Einbau in die Membran eine gesicherte 24-h-Wirksamkeit. Die Einmaltagesgabe wird bei Verapamil und anderen Kalziumantagonisten durch dementsprechende Retardierungen erreicht.

Kalziumantagonisten sind generell sehr lipophil, unterliegen einem ausgeprägten First-pass-Effekt, besitzen ein großes Verteilungsvolumen und werden vorrangig in der Leber metabolisiert. Da sie zudem eine hohe Eiweißbindung aufweisen, sind Dialyseverfahren bei Intoxikationen zur Elimination ineffizient.

Eine Hemmung der Thrombozytenaggregation unter Therapie mit Kalziumantagonisten ist bekannt und vor allem im Hinblick auf die Vermeidung thrombotischer Komplikationen bei Hypertonie- und KHK-Patienten sogar eher erwünscht. Ob dies speziell bei älteren Patienten mit Ulzera in der Vorgeschichte oder begleitender Therapie mit NSAR, Phenprocoumon, Steroiden etc. zu einer erhöhten Blutungsneigung führt, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten werden. Lediglich in einer Studie führte Nimodipin in der Vorbehandlung bei Patienten mit Herzklappenoperationen zu einem verstärkten Blutverlust [2].

In zahlreichen experimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß Kalziumantagonisten antiproliferativ, antioxidativ, antithrombotisch und antiatherosklerotisch wirken, wobei auch die endotheliale Dysfunktion als früher Marker der vaskulären Schädigung verbessert wird [3]. Antiatherosklerotische Effekte im Sinne einer Reduktion neuer Plaques [4] bzw. der Verlangsamung der Intima-Media-Dickenprogression im Vergleich zu Betablockern/Diuretika konnten für Verapamil (VHAS: [5]), Amlodipin (PREVENT [6]), Lacidipin (ELSA [7]) und Nifedipin GITS (INSIGHT: [8]) im Karotis- bzw. Koronarstromgebiet nachgewiesen werden.

Die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität von Hypertonikern wird gegenüber Diuretika (STOP II, INSIGHT, NORDIL, INVEST, ALLHAT), Betablockern (STOP II, NORDIL, INVEST), ACE-Hemmern (STOP II, ALLHAT) in identischem Ausmaß gesenkt [8–14]. Vorteile scheinen gegenüber den Vergleichssubstanzen in bezug auf den Schlaganfall, Nachteile bei der Herzinsuffizienz zu bestehen [15–17].

Klinisch relevante unerwünschte Wirkungen sind bei den Phenylalkylaminen Obstipation, Bradykardie und AV-Blockierungen sowie bei den Dihydropyridinen Flush, Palpitationen und Knöchelödeme. Die Inzidenz letzterer läßt sich durch Kombination mit einem ACE-Hemmer

deutlich reduzieren [18, 19] und ist besonders bei Lacidipin und Lercanidipin per se weniger häufig [20, 21].

Differentialtherapie

Nach den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga und der European Society of Hypertension stellen Kalziumantagonisten neben Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern und AT-1-Antagonisten Mittel der ersten Wahl in der Behandlung von Hypertoniepatienten dar. Entsprechend den Kriterien und der Forderung einer individualisierten Hochdrucktherapie sollte innerhalb der Kalziumantagonisten differenziert werden. Das primäre Differenzierungskriterium sollte die unterschiedliche Beeinflussung des Kreislaufes darstellen. Während Verapamil und Diltiazem herzfrequenzsenkend wirken, d. h. eine häufig im Anfangsstadium der Hypertonie anzutreffende hyperkinetische Kreislaufregulation, die auf einer Sympathikusaktivierung beruht, normalisieren, stimulieren die kurzwirksamen Präparate der Nifedipin-Gruppe den Sympathikus und führen mehr oder minder ausgeprägt zur Pulserhöhung. Da jenseits von Ruhedruckfrequenzen oberhalb 75–80/min eine deutliche Verschlechterung der kardiovaskulären Morbidität und Steigerung der Gesamtmortalität zu beobachten ist [22, 23], sollten diese Patienten ohne wesentliche Komorbidität vorzugsweise auf Verapamil (ggf. Diltiazem) oder Betablocker eingestellt werden, wobei allerdings der direkte Nachweis einer Morbiditäts- und Mortalitäts-senkung aufgrund dieses Mechanismus noch aussteht.

Zur Indikationsdifferenzierung zwischen letztgenannten Substanzklassen können die Kriterien Übergewicht (Bauchumfang, metabolisches Risiko), Triglyzerid- und HDL-Werte, Alter, körperlicher Aktivitätszustand (Betreiben von Ausdauersportarten), Nikotinabusus und natürlich konkrete Nebenwirkungen (z. B. Potenzstörung, Depression, Leistungsabfall) herangezogen werden (Tab. 1).

Im undifferenzierten Einsatz bei Hypertonikern ergaben sich keine Hinweise auf eine unterschiedliche Prognose, d. h. im speziellen Vergleich von Diltiazem mit Betablockern und Diuretika waren die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität und -mortalität (NORDIL [24] bzw. Hypertonie plus KHK: INVEST [25]) identisch. Die in Tabelle 1 ausgesprochenen Empfehlungen beruhen auf einzelnen Studienergebnissen und klinischen Erfahrungen, entsprechen also in der Regel Evidenzgrad 2 bis 3, sind aber aus pathophysiologischer, pathobiochemischer und Compliance-Sicht für eine erfolgreiche Arbeit in der Praxis von Relevanz.

Bei den Dihydropyridinen (DHP) gilt der Grundsatz, möglichst nur noch langwirksame Substanzen der 2. und 3. Generation einzusetzen, da jedwede sympathikoadrenale Stimulation auf Dauer kardiovaskuläre Komplikationen nach sich zieht. Ihr primärer Einsatz ist gerechtfertigt bei Hypertonikern ohne Komorbiditäten mit Ruhedruckfrequenzen unter 70 (75)/min und Alter > 60 J. (siehe Altershypertonie/systolische Hypertonie), aktiven Freizeitsportlern (Ausdauersportarten) [26], Rauchern [27] und versuchsweise bei Hypertonikern mit Sinusbradykardie. Wie in aktuellen Übersichten nochmals dezidiert herausgearbeitet, reduzieren Dihydropyridinkalziumantagonisten die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität in vergleichbarer Größenordnung wie Diuretika, Betablocker und ACE-Hemmer [28, 29], wobei eine tendenzielle Überlegenheit in der Reduktion von zerebrovaskulären Ereignissen sichtbar wird [15, 17] und der positive blutdrucksenkende Effekt in bezug auf kardiovaskuläre Events teilweise konterkariert wird, wenn die Patienten eine akute koronare Herzkrankheit bzw. vor allem eine Herzinsuffizienz entwickeln [15, 28, 30].

Aufgrund ihrer hohen vasodilatatorischen Effizienz und ihrer damit verbundenen guten Wirksamkeit erfahren DHP-Kalziumantagonisten eine hohe Akzeptanz in der Praxis, die besonders in der Kombinationstherapie (bevorzugt mit ACE-Hemmern, AT-1-Antagonisten und Betarezeptorenblockern) zum Tragen kommt, da nicht nur ein additiver Wirkungszuwachs nachweisbar ist, sondern gleichzeitig Nebenwirkungen positiv beeinflusst werden. Demgegenüber wirkt die Zugabe eines Diuretikums zu einem Dihydropyridinantagonisten nicht additiv, was demzufolge, entgegen einer häufig geübten Praxis, nicht zu empfehlen ist. Angesichts der weltweit katastrophalen Situation mit beispielsweise nur 7 % normoton eingestellten Hypertonikern in Deutschland [31] pointierten die neuen Therapieempfehlungen der USA [32] den frühzeitigen Einsatz einer Kombinationstherapie, in der Kalziumantagonisten einen hohen Stellenwert besitzen.

Systolische Hypertonie, Altershypertonie

Die Syst-Eur Studie war die erste Placebo-kontrollierte randomisierte Studie mit Kalziumantagonisten, in der Nitrendipin bei 4695 Patienten mit einem Alter > 60 J. und einer isolierten systolischen Hypertonie eine Senkung der kardiovaskulären Endpunkte nachweisen konnte [33, 34]. Aufgrund der hohen relativen Reduktionsrate von Schlaganfällen (-42 %) wurde die Studie vom Ethikkomitee vorzeitig beendet. Die Ergebnisse wurden in einer open-label-Studie (Syst-China, 23394 Patienten [35]) bestätigt. Interessanterweise belegen neuere Daten eine Überlegenheit von Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern und AT-1-Blockern gegenüber Diuretika, Betablockern und Alpha-Blockern in der quantitativen Senkung des systolischen Druckanteils, was mit einer Verminderung des „pulse pressure“ einhergeht [36], welcher nach der Framingham-, MRFIT-, und MRC-Studie einen der bedeutendsten kardiovaskulären Risikoindikatoren im Alter darstellt [37–39].

In der STOP II-Studie wurden die Therapieerfolge von neueren Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten) mit denen der älteren Generation (Diuretika, Betablocker) an 6.614 Hypertonikern im Alter von 70–84 Jahren mit RR-Werten > 180/105 mmHg verglichen und keine „outcome“-Unterschiede der Kalziumantagonisten im Vergleich zu Diuretika und Betablockern festgestellt. ACE-Hemmer waren dagegen den Kalziumantagonisten

Isradipin bzw. Felodipin überlegen im Hinblick auf die Inzidenz von Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz [11].

Schlaganfall und Demenz

Sowohl in den Studien zur systolischen Hypertonie, wie auch in neueren Metaanalysen [16, 17] zeigte sich unter Kalziumantagonisten eine besondere Präferenz in der Reduktion von Schlaganfällen in der Primärprävention von Hypertonikern gegenüber anderen antihypertensiven Substanzklassen. Daraus jedoch eindeutige evidenzbasierte Empfehlungen für die Differentialtherapie abzuleiten, wäre verfrüht. Entscheidend für die Senkung der Schlaganfallhäufigkeit ist eine streng normotensive Druckeinstellung, was zahlreiche Studien (z. B. CAPPP, UKPDS, HOT, ALLHAT [13, 40–42]) eindrucksvoll belegt haben. Dabei sollten jedoch die Kalziumantagonisten neben AT-1-Antagonisten und evtl. ACE-Hemmern in der Kombinationstherapie integriert sein. In der Sekundärprävention liegen keine speziellen Daten vor.

Bei alten Patienten korreliert das Ausmaß der systolischen Hypertonie relativ eng mit dem kognitiven Status [43]. Nitrendipin, geprüft in der Syst-Eur-Studie, ist die bisher einzige Substanz, die im Gegensatz zu Betablockern und Diuretika einen Rückgang der Demenzinzidenz bei Hypertonikern im Vergleich zu Placebo bewirken konnte [44, 45]. Lediglich in der SCOPE-Studie bewirkte der AT-1-Antagonist Candesartan in der Kohorte mit einem bereits erniedrigten Mini-Mental-Status eine trendmäßige Reduktion der Verschlechterung kognitiver Funktionen [32].

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß Kalziumantagonisten, und hierbei Evidenz-belegt vordergründig Dihydropyridine, in der Altershypertonie eine hohe Wirksamkeit bei eher vergleichsweise geringerer Nebenwirkungsrate entfalten, was in den pathophysiologischen Besonderheiten (häufig Low-Renin-Hypertonie, primär hoher peripherer Widerstand, verminderte Barorezeptorsensitivität) begründet sein könnte. Zahlreiche Studien vom Evidenzgrad 1 haben eine Reduktion der Morbidität und Mortalität gegenüber Placebo direkt und indirekt nachgewiesen, wobei der größte Nutzeffekt von einer vergleichsweise höheren Präventionsrate zerebrovaskulärer Ereignisse ausgeht. Kalziumantagonisten haben sich daher sowohl in der Mono- als auch Kombinationstherapie als wirksame und sichere antihypertensive Therapievariante bei Hypertonikern jenseits des 60. Lebensjahres etabliert.

Diabetes mellitus Typ 2 und Nephropathie

Kleinere Studien, wie FACET und ABCD, die nicht in ihren Zielparametern auf kardiovaskuläre Endpunkte bzw. Gesamtmortalität ausgelegt waren, zeigten eine Unterlegenheit von Kalziumantagonisten gegenüber ACE-Hemmern in der kardiovaskulären Ereignisrate [46, 47], was die Diskussion um eine Differentialtherapie bei Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie von neuem entfachte. Demgegenüber ergaben jedoch die Subanalysen von Diabetespatienten in den Endpunktstudien Syst-Eur und Syst-China eine mehr als 50 %ige Reduktion der Gesamtmortalität in der Nitrendipin-Gruppe mit einer Verminderung der kardiovaskulären Endpunkte um 69 %! Hypertone Diabetiker profitierten also mehr als doppelt so stark von der Therapie mit Kalziumantagonisten als Nichtdiabetiker [14, 48]. Vergleicht man dieses Therapieregime mit dem Diuretikum/Betablocker, basierend aus der SHEP-Studie mit annähernd

identischen Ergebnissen bei den Nichtdiabetikern, so beträgt der Unterschied allein beispielsweise in der Schlaganfallreduktion 73 versus 36 % zugunsten von Nitrendipin bei systolischen Hypertoniepatienten [9, 48, 49]. Hypertensive Typ 2-Diabetiker profitieren von der Blutdrucksenkung, was eindrucksvoll in der HOT- und UKPD-Studie nachgewiesen wurde, mit Zieldruckwerten unter 130/80 mmHg (JNC VII, ESH) und es scheint so, daß Kalziumantagonisten und Hemmstoffe des RAS Vorteile gegenüber Diuretika und herkömmlichen Betablockern besitzen.

Ist der Blickpunkt jedoch vordergründig auf die Beeinflussung einer bereits bestehenden Nephropathie ausgerichtet, so ergeben sich im direkten Vergleich bei identischer Drucksenkung Vorteile für ACE-Hemmer [46, 47] bzw. in der IDNT-Studie [50] für den AT-1-Antagonisten Irbesartan, sowohl was den Rückgang der Proteinurie als auch die renalen Endpunkte (Verdopplung Serumkreatinin, Dialyse und Tod) betrifft, allerdings ohne signifikante Unterschiede in den kardiovaskulären Ereignissen [51]. In bezug auf die Beeinflussung der Proteinurie verhalten sich Nicht-DHP-Kalziumantagonisten different zu den DHP's. Während unter Nifedipin trotz Blutdrucksenkungen sogar Erhöhungen der Proteinurie nachweisbar waren und DHP's der 2. und 3. Generation keine über den blutdrucksenkenden Effekt hinausgehende Wirkung entfalten, reduziert Verapamil spezifisch die Proteinurie [15, 52, 53]. Ursächlich werden verschiedene Angriffspunkte (non-DHP-dominierend an den efferenten und Dihydropyridine an den afferenten Arteriolen mit Steigerung des Glomerulainfiltrates und des intraglomerulären Druckes) bzw. auch ein Zusammenhang mit der unterschiedlichen Beeinflussung der Sympathikusaktivität diskutiert.

Hauptursache des chronischen Nierenversagens in der westlichen Welt ist mittlerweile die diabetische Nephropathie [54], wobei 80–90 % aller Typ-2-Diabeteserkrankungen auf Übergewicht und Adipositas beruhen, die ihrerseits allein schon zu einer Glomerulopathie führen kann. Wenn man dazu bedenkt, daß allein zwei Drittel aller Deutschen übergewichtig und 21–24 % adipös sind, Betablocker langfristig zu weiteren Gewichtszunahmen führen und unter Diuretika und Betablocker ca. 20–25 % mehr Neuerkrankungen an Diabetes im Vergleich zu ACE-Hemmern, AT-1-Antagonisten, aber auch Kalziumantagonisten auftreten, so wird die ökonomische und medizinische Dimension des Problems deutlich.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß analog den Empfehlungen der American Diabetes Association besonders Nicht-DHP-Kalziumantagonisten zur Behandlung der Hypertonie von Diabetikern mit Nephropathie empfohlen werden können, wenn Unverträglichkeiten gegenüber ACE-Hemmern und AT-1-Blockern als first line-Therapie bestehen [55]. Unabhängig davon hat jedoch eine strikte Blutdrucknormalisierung mit Zielwerten unter 130/80 mmHg (bei Nephropathie möglichst 120/75 mmHg) oberste Priorität, was in der Regel nur mittels einer Kombinationstherapie unter Einschluß von ACE-Hemmern/AT-1-Antagonisten und Kalziumantagonisten gelingt.

Kalziumantagonisten vom DHP-Typ führen bei Typ-2-Diabetikern mit systolischer Hypertonie zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer und vor allem zerebrovaskulärer Ereignisse bei gleichzeitiger Senkung der Gesamtmortalität und führen bei Langzeittherapie im Vergleich zu Diuretika und Betablocker zu weniger Diabetesneuerkrankungen.

Hypertonie und Herz

Unter dem Aspekt der Differentialtherapie mit Kalziumantagonisten bei hypertensiver Kardiomyopathie bzw. der kardialen Endorganschädigung muß einerseits zwischen der Art der Erkrankung und andererseits zwischen den Kalziumantagonisten selbst differenziert werden.

Alle Kalziumantagonisten führen in der Langzeitanwendung zur Reduktion einer bestehenden linksventrikulären Hypertrophie, die quantitativ zwischen ACE-Hemmern an der Spitze und Betablockern am Ende der Skala anzusiedeln ist (Metaanalyse [56]), wobei in randomisierten Einzelstudien bei Diabetikern sogar teilweise eine Überlegenheit vs. Enalapril bzw. Losartan dokumentiert wurde [57, 58].

In der Primärprävention von koronarer Herzkrankheit schneiden Kalziumantagonisten in der Hochdrucktherapie, verglichen mit Placebo besser, mit den übrigen antihypertensiven Substanzklassen im Trend jedoch schlechter ab [16]. Dieser Effekt scheint umso ausgeprägter, je kürzer wirksam ein Dihydropyridin ist (je stärker folglich die sympathikoadrenale Aktivierung) und je fortgeschrittener bzw. akuter die KHK in Erscheinung tritt. Daher hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 1997 nicht von ungefähr allen DHP-Kalziumantagonisten die Indikationen „instabile Angina pectoris“ und „akuter Myokardinfarkt“ entzogen bzw. als Kontraindikation verfügt.

Verapamil wies im Vergleich zu Metoprolol in der APSIS-Studie [59] bei Patienten mit stabiler Angina identische kardiovaskuläre Ereignisraten auf. Dagegen führte die Behandlung von Postinfarktpatienten ohne Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz ab der 2. Woche nach akutem Myokardinfarkt unter Verapamil vs. Placebo zu einer signifikant reduzierten kardiovaskulären Ereignisrate sowie zur Reduktion von Re-Infarkten [60, 61]. In der noch nicht endgültig publizierten INVEST-Studie [25] hatten Hypertoniker mit initial gesicherter KHK in der Langzeittherapie unter einem Verapamil-basierten Regime (Kombination plus ACE-Hemmer) ein weitgehend identisches primäres Outcome (Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall) bei höherer Lebensqualität im Vergleich zum Betablocker-basierten Regime (plus Diuretikum), was ihren alternativen Einsatz bei diesem Patientenkollektiv Evidenzbasiert stützt. Nicht-Dihydropyridine können jedoch bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz zur Dekompensation oder zumindest einer klinischen Verschlechterung führen. Auch Dihydropyridine zeigten in allen Studien keine Prognoseverbesserung, wenn eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz als Endorganschaden vorlag [15, 16, 30, 62]. Lediglich Amlodipin (PRAISE [63]) und Felodipin ER (V-HeFT III [64]) führten zu keiner Prognoseverschlechterung und können aus heutiger Sicht appliziert werden, falls es die Blutdrucksituation erfordert und die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern (AT-1-Antagonisten), Betablockern und Diuretika keine Normtonie bewirkt hat.

Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ haben ihr Indikationsspektrum in der hypertensiven Kardiomyopathie und sind als günstig in der Behandlung der diastolischen Funktionsstörung bis hin zur diastolischen Herzinsuffizienz (leider ohne eindeutige Evidenzen) einzuschätzen, wie auch nach wie vor ein Einsatz bei tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen erwogen werden kann.

Tabelle 2: Indikationen für Kalziumantagonisten in der Hypertonietherapie bei Begleiterkrankungen (außer Herz- und Nieren- und zerebrale Erkrankungen)

Erkrankung	Kalziumantagonist-Typ	Bemerkungen
Chron. Bronchitis	alle	abhängig von Herzfrequenz
Asthma bronchiale	alle	> 80/min. Non-DHP, < 70/min. DHP
Pulmonale Hypertonie	DHP	vorsichtig titrieren
pAVK	alle	bis Stad. II, ab Stad. IIb Gefahr der Perfusionsminderung
Raynaud-Phänomen	DHP	
Colon irritabile mit Spasmen, Achalasie, Sphinkterspasmen, Dysmenorrhoe	alle	Versuch gerechtfertigt
Clusterkopfschmerzen/Migräne (Prophylaxe), Ergotismus	DHP	

Zusammenfassend können – auf dem heutigen Wissensstand fußend – Kalziumantagonisten in der Hypertonieindikation besonders in der Kombinationsbehandlung bei Patienten mit LVH empfohlen werden. Kontraindiziert sind Dihydropyridine bei akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt) und generelle Vorsicht ist vielleicht mit Ausnahme von Amlodipin und Felodipin ER in der chronischen Herzinsuffizienz geboten. Zur Blutdrucksenkung sind auch aufgrund ihres antianginösen Effektes alle lang wirksamen Kalziumantagonisten von Hypertonikern mit stabiler Angina geeignet, sie unterscheiden sich in der Primärprävention bezüglich der Mortalitätsverbesserung nicht von Diuretika, ACE-Hemmern und Betablockern. Weitere Zusatzindikationen bestehen für den Verapamil-Typ bei supraventrikulären tachykarden Rhythmusstörungen und der obstruktiven Kardiomyopathie sowie für Dihydropyridine bei der Prinzmetal-Angina.

Indikationen bei Komorbiditäten

In Tabelle 2 sind weitere Indikationen für Kalziumantagonisten bei Begleiterkrankungen aufgeführt, die jedoch hinsichtlich einer Mortalitätsbeeinflussung ungeprüft sind und sich auf pathophysiologische und klinische Einzelstudien bzw. Erfahrungen beziehen (Evidenz-Grad 2 und 3).

Kalziumantagonisten haben sich in 3 Dekaden seit ihrer Einführung nicht nur klinisch bewährt und als wertvolle Blutdrucksenker etabliert, sondern konnten eine Prognoseverbesserung bei Hypertonikern Evidenz-basiert unter Beweis stellen. Wegen ihrer ausgeprägten vasodilatatorischen Potenzen und ihrer Stoffwechsellneutralität sind sie besonders wertvolle Partner für Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems und für Betarezeptorenblocker in der Kombinationstherapie. Aufgrund einer ausgeprägten Heterogenität der Substanzklasse gelten diese Aussagen jedoch nicht für alle Einzelsubstanzen, Typen und Indikationsbereiche, was in der täglichen Praxis Beachtung finden sollte.

Literatur:

- Grassi G, Seravalle G, Turri C et al. Short- versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 558–62.
- Wagenknecht IF, Furber CD, Hammon JW et al. Surgical bleeding: Unexpected effect of a calcium antagonist. *BMJ* 1995; 310: 776–7.
- Scholze J. Kalziumantagonisten. In: Scholze J (Hrsg). *Hypertonie – Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen*. 2. Aufl. Blackwell, Berlin-Wien, 1999; 82–99.
- Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the international nifedipine trial on antiatherosclerotic therapy (INTACT). *Lancet* 1993; 335: 1109–13.

- Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palú C et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667–76.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
- Zanchetti A, Bond M, Hennig M et al. Calcium antagonist Lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term Trial (Clinical Investigation and Reports). *Circulation* 2002; 106: r47–r52.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
- Corb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic-based antihypertensive on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 1886–92.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
- Mancia G, Brown M, Castaigne A et al. Outcomes with Nifedipine GITS or Co-Amilozide in Hypertensive Diabetics and Nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431–6.
- The ALLHAT Officers and Co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2981–97.
- Wang JG, Staessen JA, Gong L et al. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 211–20.
- De Leeuw PW, Birkenhäger WH. The effects of calcium channel blockers on cardiovascular outcomes: a review of randomised controlled trials. *Blood Pressure* 2002; 11: 71–8.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overview of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–64.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305–15.
- Fogari R, Malamani GD, Zoppi A. Effect of benazepril addition to amlodipine on ankle oedema subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 207–12.
- Scholze J, Bauer B, Massaro J. Antihypertensive profiles with ascending dose combinations of ramipril and felodipine ER. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1447–62.
- Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: A double-blind, randomised, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000; 61: 850–62.
- Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al. on behalf of the COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine vs. amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 932–40.

22. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
23. Habib G. Reappraisal of the importance of heart rate as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Clin Therap* 1997; 19 (Suppl. A): 39–52.
24. Grove JS, Nomura A, Severson RK et al. The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 942–7.
25. Petersen JL, Dery JP, Fischl MC et al. Highlights from the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions 2003. *Am Heart J* 2003; 146: 19–26.
26. Predel HG, Rost R. Hochdruck und Sport. In: Scholze J (Hrsg). *Hypertonie – Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen*. 2. Aufl. Blackwell, Berlin-Wien, 1999; 268–86.
27. Linß G. Hochdruck und Rauchen. In: Scholze J (Hrsg). *Hypertonie – Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen*. 2. Aufl. Blackwell, Berlin-Wien, 1999; 287–98.
28. Holzgreve H. Differenzierung und Bewertung der Kalziumantagonisten in der Therapie der arteriellen Hypertonie. *Internist* 2003; 44: 483–90.
29. Trenkwalder P. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers: pharmacological pornography or useful intervention? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 17–20.
30. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949–54.
31. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–71.
33. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
34. Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH et al. Update on the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. The Syst-Eur Investigators. *Hypertension* 1999; 33: 1476–77.
35. Liu L, Wang JG, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16: 1823–9.
36. Karpanou E, Vysoulis G, Daskalova D et al. Differential effect of antihypertensive drugs on pulse pressure. *Eur Heart J* 2002; 4: 208 (Abstract).
37. Domanski MJ, Mitchell G, Pfeifer MA et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002; 287: 2677–83.
38. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1065–72.
39. Vasan RS, Massaro JM, Wilson PWF et al. Antecedent blood pressure and risk of cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 48–53.
40. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
42. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
43. Seux ML, Thijs L, Forette F et al. Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: The Syst-Eur Vascular Dementia Project. *J Hypertens* 1998; 16: 963–9.
44. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
45. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046–52.
46. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
47. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
48. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84.
49. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Med Assoc* 1991; 265: 3255–64.
50. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. 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.
51. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. for the Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542–9.
52. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)-Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719–28.
53. Böhlen L, Courten M de, Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: 845–925.
54. Ibrahim HA, Vora JP. Diabetic nephropathy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 239–64.
55. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 25: 533–49.
56. Schmieder R. Reduction of left ventricular hypertrophy (LVH) by antihypertensive therapy: results of a meta-analysis of all double blind randomised studies. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 261A–262A.
57. Fogari R, Mugellini A, Corrao S, et al. Efficacy of lercanidipine vs. losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2000; 18: S65.
58. Gerritsen TA, Bak AA, Stolk RP et al. Effects of nitrendipine and enalapril on left ventricular mass in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 689–96.
59. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The angina prognosis study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76–81.
60. The Danish study group on verapamil in myocardial infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. The Danish verapamil infarction trial II-DAVIT II. *Am J Cardiol* 1990; 66: 779–85.
61. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295–7.
62. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 739–45.
63. Packer M, O'Connor M, Ghali JK et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
64. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. *V-Heft III. Circulation* 1997; 96: 856–63.



PD Dr. med. Yvonne Dörrfel

1981 bis 1987 Studium der Humanmedizin, Berlin. 1987 Approbation als Ärztin und Promotion. 1987 bis 1992 Facharztausbildung für Innere Medizin an der Charité, Berlin. 1993 Fachärztin für Innere Medizin. 1993 bis 1995 Fachärztin an der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité. Seit 1996 Oberärztin und Stellvertretende Direktorin der Medizinischen Universitätspoliklinik der Charité. 2000 Erwerb der Teilgebetsbezeichnung Gastroenterologie. 2001 Einreichung der Habilitationsschrift „Rolle peripherer Monozyten bei Patienten mit essentieller Hypertonie“. 2002 Verleihung der Lehrbefugnis für das Fachgebiet Innere Medizin durch den Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin.

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](#)