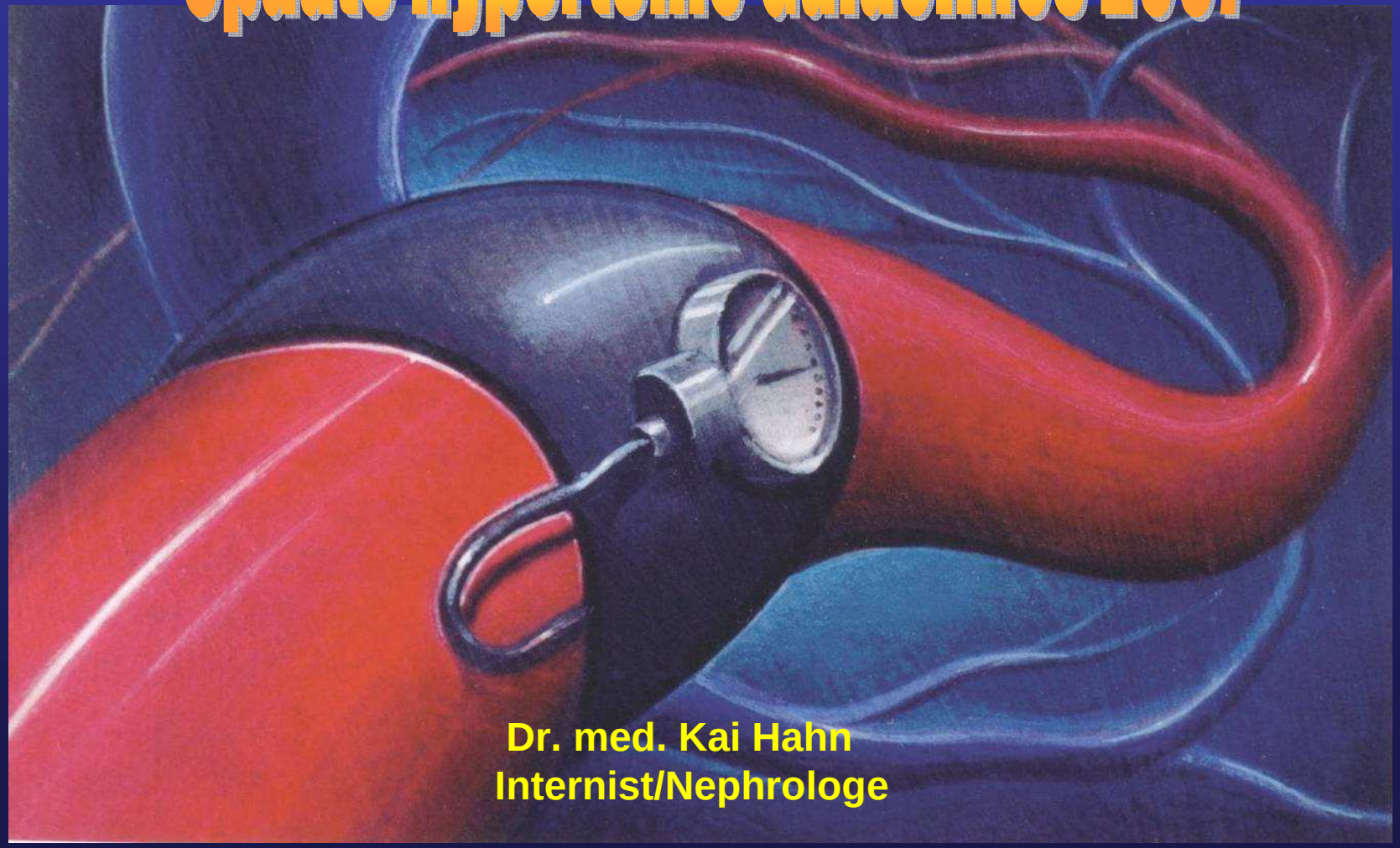
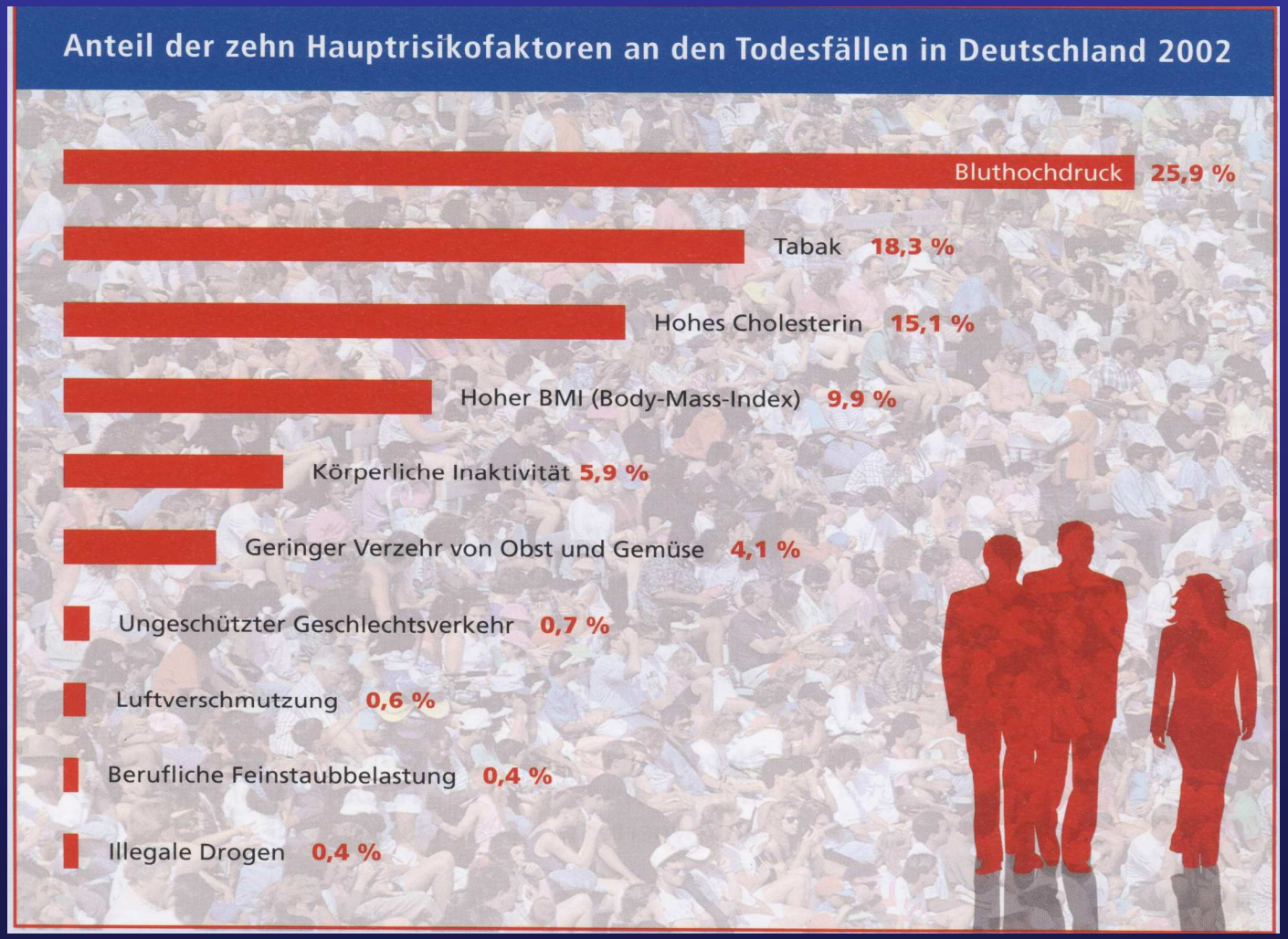
European Society of Hypertension
www.eshonline.org

Update Hypertonie Guidelines 2007



Dr. med. Kai Hahn
Internist/Nephrologe

Risikofaktor Nr.1 für Todesfälle - Hypertonie



aus Keil U Druckpunkt 3/2007

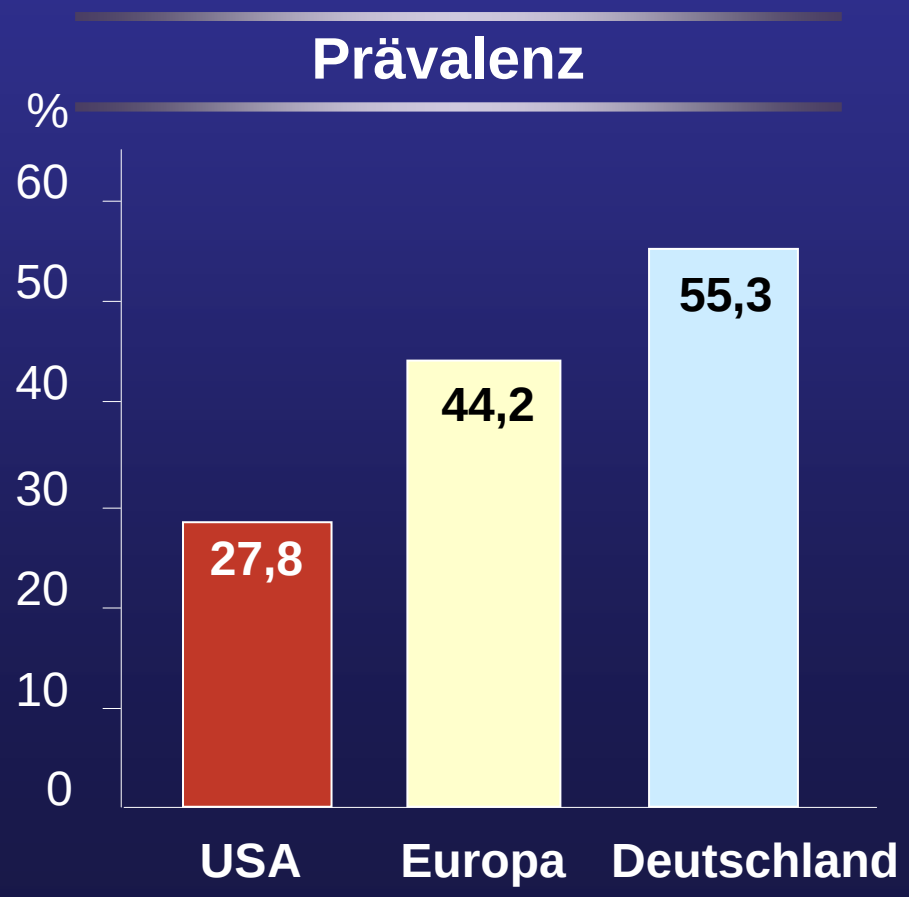
Prävalenz der arteriellen Hypertonie

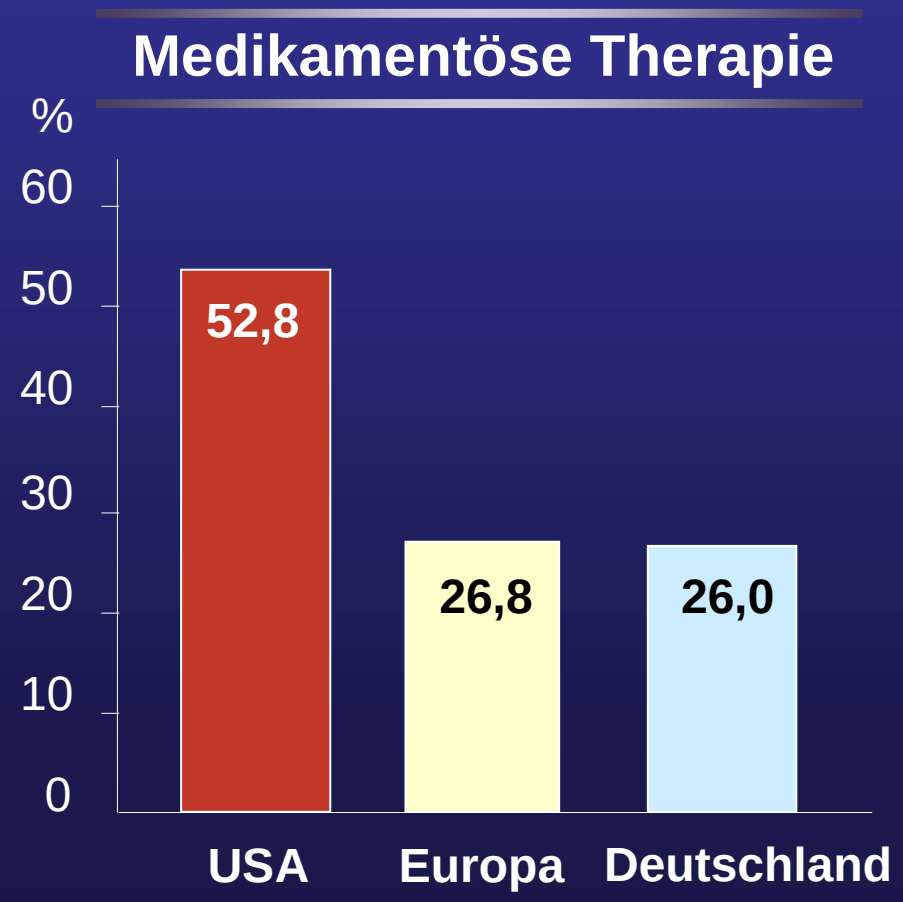
Land	Hypertonie (%)[a] Männer	Frauen
Nordamerika	30,4	24,8
• USA	29,8	25,8
• Kanada	31,0	23,8
Europa	49,7	38,6
• Italien	44,8	30,6
• Schweden	44,8	32,0
• England	46,9	36,5
• Spanien	49,0	44,6
• Finnland	55,7	41,6
• Deutschland	60,2	50,3

[a] Hypertonie definiert als Blutdruck von mindestens 140 / 90 mm Hg oder mehr und / oder antihypertensive Behandlung.

Prävalenz und Therapie der arteriellen Hypertonie

RR > 140/90 mm Hg bei 7.124 Einwohnern (35-74 Jahre) in Deutschland zw. 1997-1999



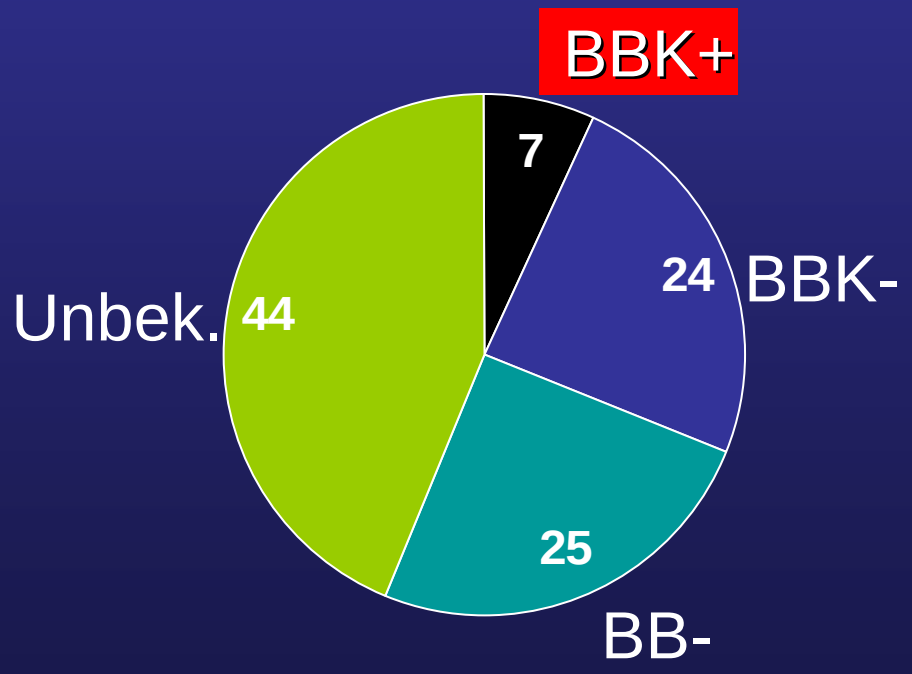


Wolf-Maier et al., JAMA 2003; 289: 2363-2369

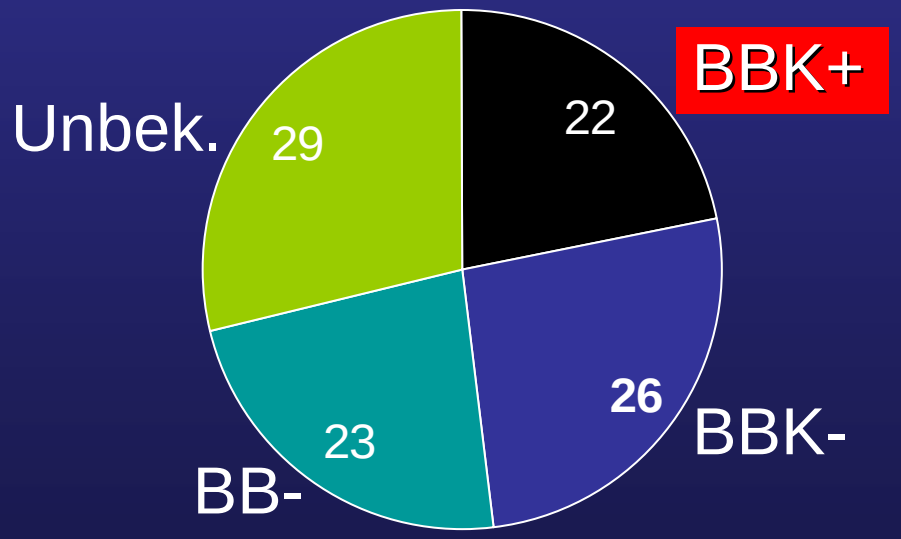
In Deutschland sind nur 7-22 % der Hypertoniker kontrolliert

Patienten mit bekanntem, behandeltem und kontrolliertem Blutdruck in Deutschland (%) Bevölkerungs-repräsentative Querschnittsstudie, 1997–2001; n= 3304)

Männer



Frauen



BBK + bekannt, behandelt, kontrolliert
BBK - bekannt, behandelt, nicht kontrolliert
BB - bekannt, nicht behandelt

Löwel H et al, Dtsch Med Wochenschrift 2006; 131: 2586-2591

Grenzwerte für Hypertonie je nach Messbedingungen

Arterielle Hypertonie > 140/90 mmHg ?

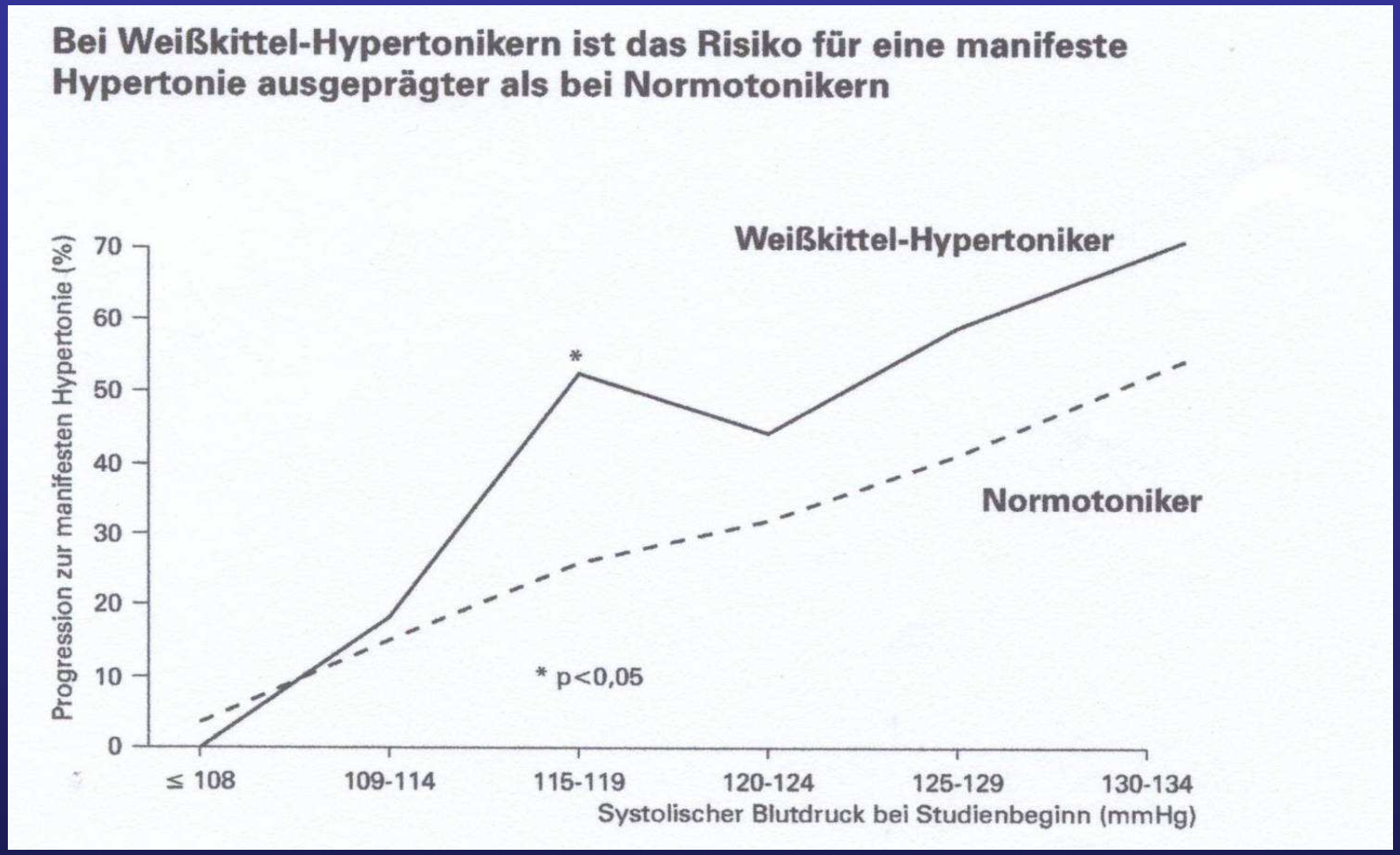
	systolisch mmHg	*diastolisch mmHg*
Sprechstunde/Klinik	140	90
24-Stunden-Messung	125-130	80
Tag	130-135	85
Nacht	120	70
Zu Hause	130-135	85

Blutdruckklassifikation für Erwachsene: JNC 7 vs. JNC VI

JNC 7 Blood Pressure Category	JNC VI Blood Pressure Category	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)
Normal	Optimal	< 120	and	< 80
Prehypertension		120 - 139	or	80 - 89
	Normal	< 130	and	< 85
	High-normal	130 - 139	or	85 - 89
Hypertension	Hypertension			
Stage 1	Stage 1	140 - 159	or	90 - 99
Stage 2		> 160	or	> 100
	Stage 2	160 - 179	or	100 - 109
	Stage 3	> 180	or	> 110

National High Blood Pressure Education Program
JNC 7 Express
The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Heart, Lung, and Blood Institute

Entwicklung einer Hypertonie



8 Jahre nach Basiserhebung bei Weißkittel-Hypertonikern und Normotonikern entwickelte sich bei 46,9% der ursprünglichen Weißkittel-Hypertoniker, aber nur bei 22,2% der Normotoniker eine manifeste Hypertonie

Ugajin T Arch Intern Med 2005;165:1541-46

TROPHY -Studie

Studiendesign:

809 Pat. zwischen 30 und 65 Jahren, zuvor unbehandelt wg. Hypertonie
RR < 139/85-89 oder 130-139/<89 mmHg bei 3 RR-Messungen
Investigator-initiated-study, doppelblind Placebo oder Candesartan 16 mg/d
nach 2 Jahren Wechsel der Pat. unter Candesartan für 2 weitere Jahre ebenfalls auf Placebo, zusätzlich Anleitung zur Lebensstiländerung
RR-Messungen zu Beginn und in 3-monatigen Intervallen

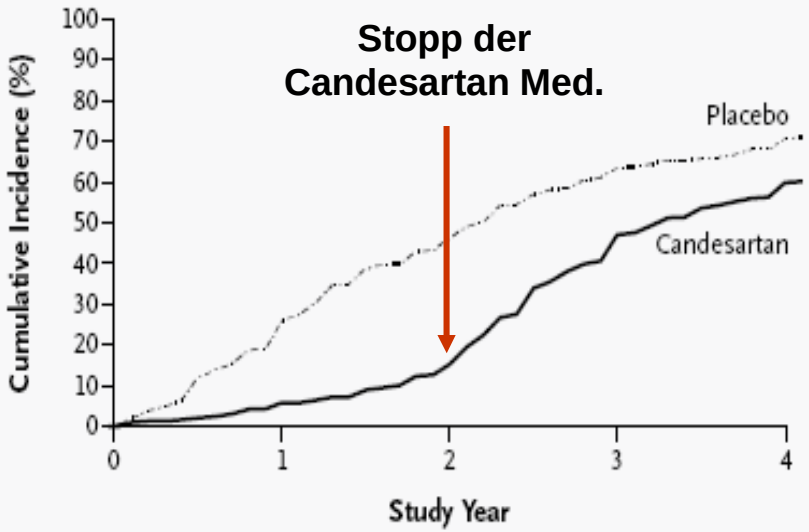
Studienendpunkte:

SBP > 140 mmHg und/oder DBP 90 mmHg an 3 klin. Visiten während der Studie
SBP > 160 mmHg und/oder DBP > 100 mmHg an 1 klin. Visite
SBP > 140 mmHg und/oder > 90 mmHg bei der letzten klin. Visite
Diagnose eines Organschadens oder Notwendigkeit zur Pharmakotherapie

Bei Erreichen eines Endpunktes Gabe von retard. Metoprolol oder HCT 12,5 mg, weitere Antihypertensiva außer ARBs möglich

TROPHY -Studie

Entwicklung einer Hypertonie im Studienverlauf



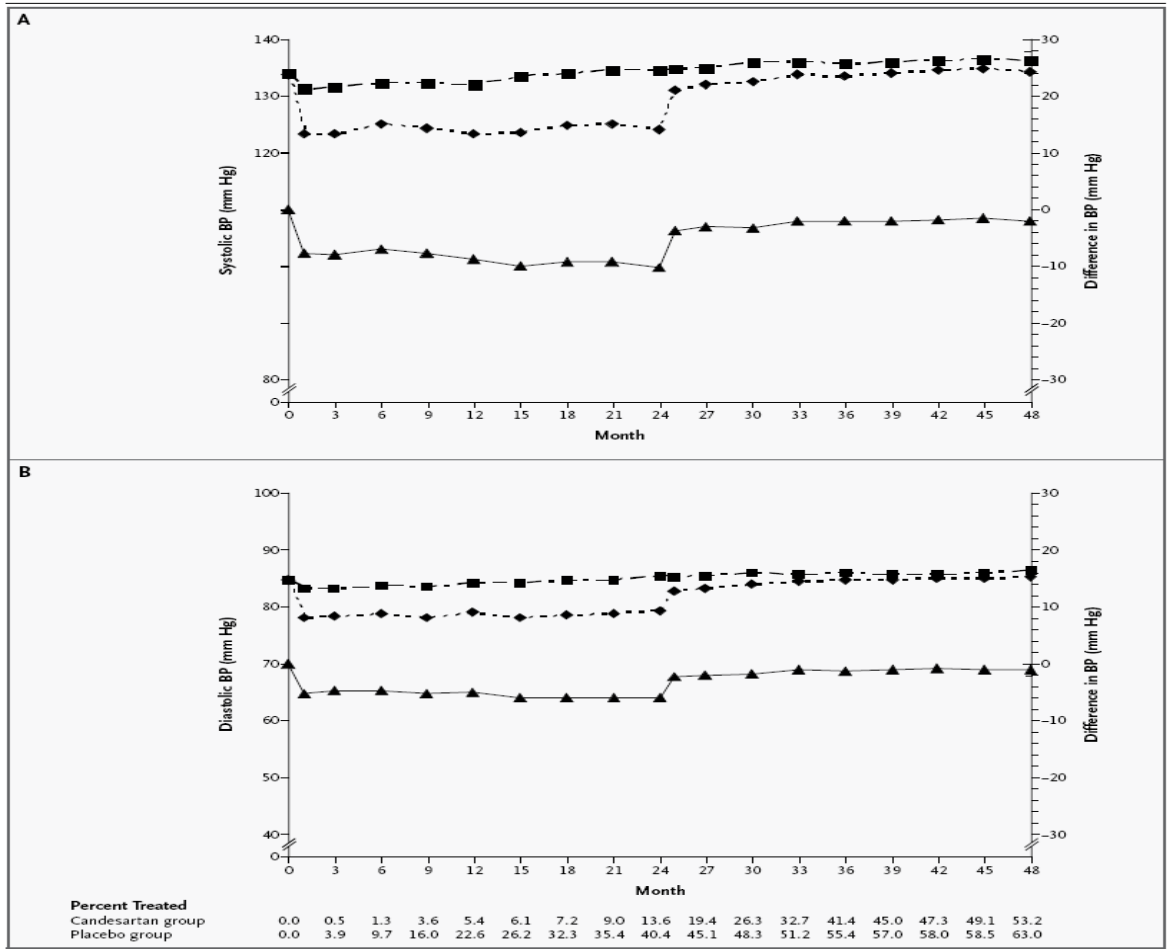
No. of Patients without Hypertension					
Candesartan group	391	356	309	191	127
Placebo group	381	269	184	118	85

Figure 2. Kaplan–Meier Analysis of New-Onset Clinical Hypertension.

Nesbitt JS NEJM 2006;354

NNT: 4 Pat. müssen 2 Jahre behandelt werden, um den Endpunkt Hypertonie zu verhindern

TROPHY -Studie



Percent Treated	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Candesartan group	0.0	0.5	1.3	3.6	5.4	6.1	7.2	9.0	13.6	19.4	26.3	32.7	41.4	45.0	47.3	49.1	53.2
Placebo group	0.0	3.9	9.7	16.0	22.6	26.2	32.3	35.4	40.4	45.1	48.3	51.2	55.4	57.0	58.0	58.5	63.0

Figure 4. Blood Pressure in the Two Study Groups.
Squares represent the placebo group, and diamonds the candesartan group; triangles represent the difference between the two groups. Below the graphs are the cumulative percentages of participants in the two groups receiving antihypertension treatment at each clinic visit. Blood-pressure readings were obtained in the clinic with the use of an automated device. BP denotes blood pressure.

■ RR unter Placebo

◆ RR unter Candesartan

▲ RR-Diff. Verum vs Placebo

Nesbitt JS NEJM 2006;354

Kritik an TROPHY

1. In epidemiologischen Studien würde allein die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie wie mit Candesartan die Kriterien für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie erfüllen

2. Wenn Candesartan-Therapie nicht aus den Kriterien für Erreichen eines Studienendpunktes herausgenommen worden wäre, wäre Anzahl der Monate mit Notwendigkeit zur Tabletteneinnahme höher in Candesartangruppe gewesen

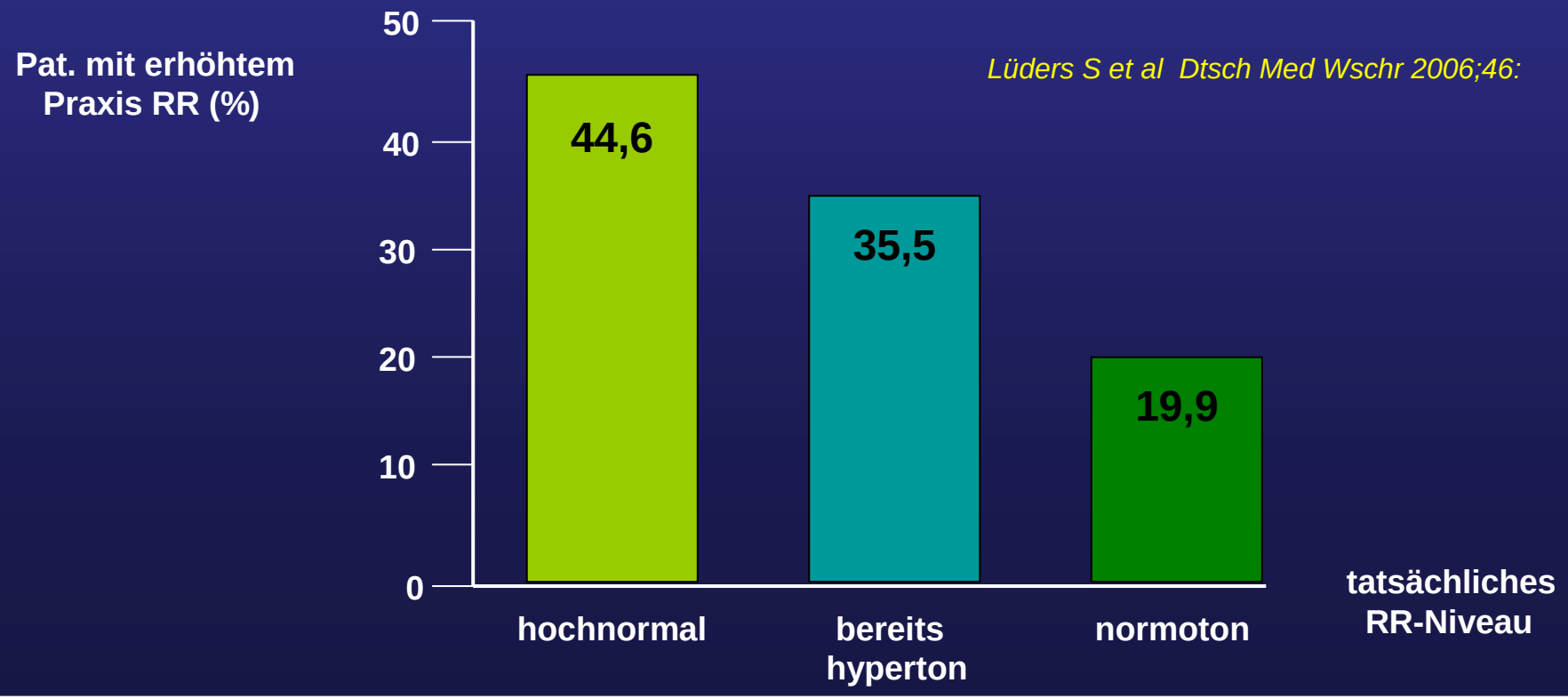
3. Deutliche Blutdrucksenkung unter Candesartan maskierte bzw. verzögerte das Eintreten des Hauptendpunktes „Stage 1 Hypertension“ eher als das es ihn verhinderte

4. Proportion der Pat. in Placebo-Gruppe, die antihypertensive Medikation in Studienjahren 1 und 2 begannen, entspricht der Proportion von Pat. in Candesartan-Gruppe, die in Studienjahren 3 und 4 mit antihypertensiver Therapie begannen (40,4% vs. 39,6%)

PHARAO-Studie

Studiendesign: offene, randomisierte Präventionsstudie an 1008 Pat. > 50 Jahre mit hochnormalem Blutdruck, Therapie entweder 2,5 bis max. 10 mg Ramipril/d oder keine Behandlung (auch kein Placebo), Laufzeit 3 Jahre
primärer Studienendpunkt = RR > 140/90 mmHg oder kardiovask. Ereignisse, sek.Endpunkte = Mortalität/Morbidität und Entwicklung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der Hypertonie

RR-Messung mittels Langzeitblutdruckmessungen (ABDM)



Lüders S et al Dtsch Med Wschr 2006;46:

PHARAO-Studie

Studienergebnisse

1. Bestätigung, daß Pat. mit hochnormalem Blutdruck ein erhöhtes Risko haben, eine manifeste arterielle Hypertonie zu entwickeln

2. Eine zusätzliche Langzeit-Blutdruckmessung ist zur Einschätzung des tatsächlichen Risikos und genauen Diagnosestellung erforderlich

3. Ein ACE-Hemmer vermindert signifikant das Risiko eine manifeste arterielle Hypertonie zu entwickeln und wird gut vertragen

Definition und Klassifikation des Blutdrucks (mmHg)

Kategorie	Systolisch		Diastolisch
Optimal	<120	und	<80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hoch Normal	130-139	und/oder	85-89
Grad 1 Hypertonie	140-159	und/oder	90-99
Grad 2 Hypertonie	160-179	und/oder	100-109
Grad 3 Hypertonie	≥180	und/oder	≥110
Isolierte Systolische Hypertonie	≥140	und	<90

Behandlungsziele

- Das primäre Therapieziel bei Hypertonikern ist eine maximale Risikoreduktion des Langzeitrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen
- Dieses Therapieziel erfordert Behandlung des erhöhten Blutdrucks und aller vorhandenen reversiblen Risikofaktoren
- Der Blutdruck sollte bei allen hypertensiven Pat. in jedem Fall <140/90 gesenkt werden *(tiefer, wenn toleriert)*

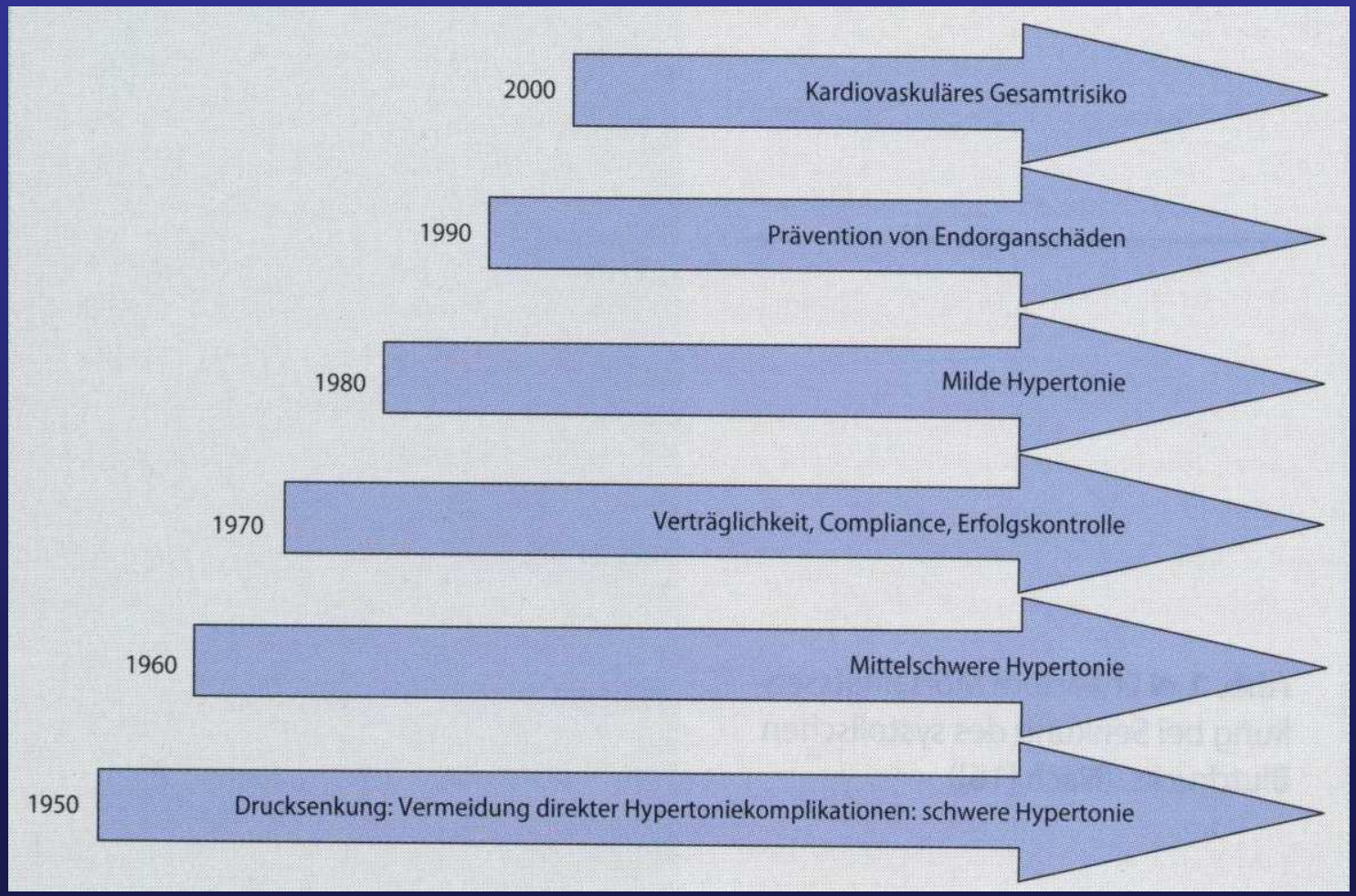
Behandlungsziele

- Zielblutdruck sollte bei Diabetikern und kardiovaskulären Hochrisiko Patienten *(Apoplex, Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz, Proteinurie)* <130/80 mmHg liegen

- Blutdrucksenkung <140 mmHg und mehr noch <130 mmHg syst. kann trotz Kombinationstherapie schwierig sein *(speziell bei älteren Pat., Diabetikern und Pat. mit kardiovaskulären Endorganschäden)*

- Um die angestrebten Zielblutdruckwerte leichter zu erreichen sollte antihypertensive Therapie eingeleitet werden, bevor Endorganschäden nachweisbar sind

Wandel der Therapieziele



Notwendige Untersuchungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie

A) Anamnese
- Familiäre Belastung (kardiovaskuläre Erkrankungen bei männlichen Angehörigen vor dem 55. Lj.; bei weiblichen vor dem 65. Lj.)
- Nikotinkonsum
- Alter (Männer > 55 J; Frauen > 65 J)

B) Körperliche Untersuchung
- Blutdruckhöhe
- Bauchumfang > 102 cm (m); > 88 cm (w)

C) Laborparameter
- Blutfette: Ges.-Cholesterol > 190 mg/dl;
  LDL-Chol. > 115 mg/dl;
  HDL-Chol. < 40 mg/dl;
  Triglyzeride > 150 mg/dl
- Nüchternglukose 102–125 mg/dl
- Pathologische Glukosetoleranz
- Serumkreatinin > 1,3–1,5 mg/dl (m); 1,2–1,4 mg/dl (w)
- GFR nach MDRD-Formel < 60 ml/min
- Mikroalbuminurie (30–300 mg/d) oder Albumin-Urin-Quotient ≥ 22 mg/dl Kreatinin (m); ≥ 31 mg/dl Kreat. (w)

D) Subklinische Organschäden
- EKG: (Sokolow-Lyon-Index ≥ 38 mm; Cornell-Index > 2440 mm × ms)
- Echokardiografie: Linksventrikulärer Masse-Index > 125 g/m² (m); > 110 g/m² (w)
- Arterielle Verschlussdruckmessung: Knöchel-Arm-Blutdruck-Index < 0,9
- Carotis: Intima-Media-Dicke > 0,9 mm oder Plaque
- Pulswellengeschwindigkeit > 12 m/sec

E) Manifeste Erkrankungen
- Diabetes mellitus: Nüchternglukose ≥ 126 mg/dl oder postprandial > 198 mg/dl
- Manifeste Nierenerkrankung: S.-Kreatinin > 1,5 mg/dl (m); > 1,4 mg/dl (w); Proteinurie > 300 mg/d
- Koronarsklerose (Myokardinfarkt, manifeste Herzinsuff.)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Zerebrovaskuläre Erkrankung (ischämischer Insult; TIA; zerebrale Blutung)
- Manifeste Retinopathie (Blutungen, Exsudate, Papillenödem)

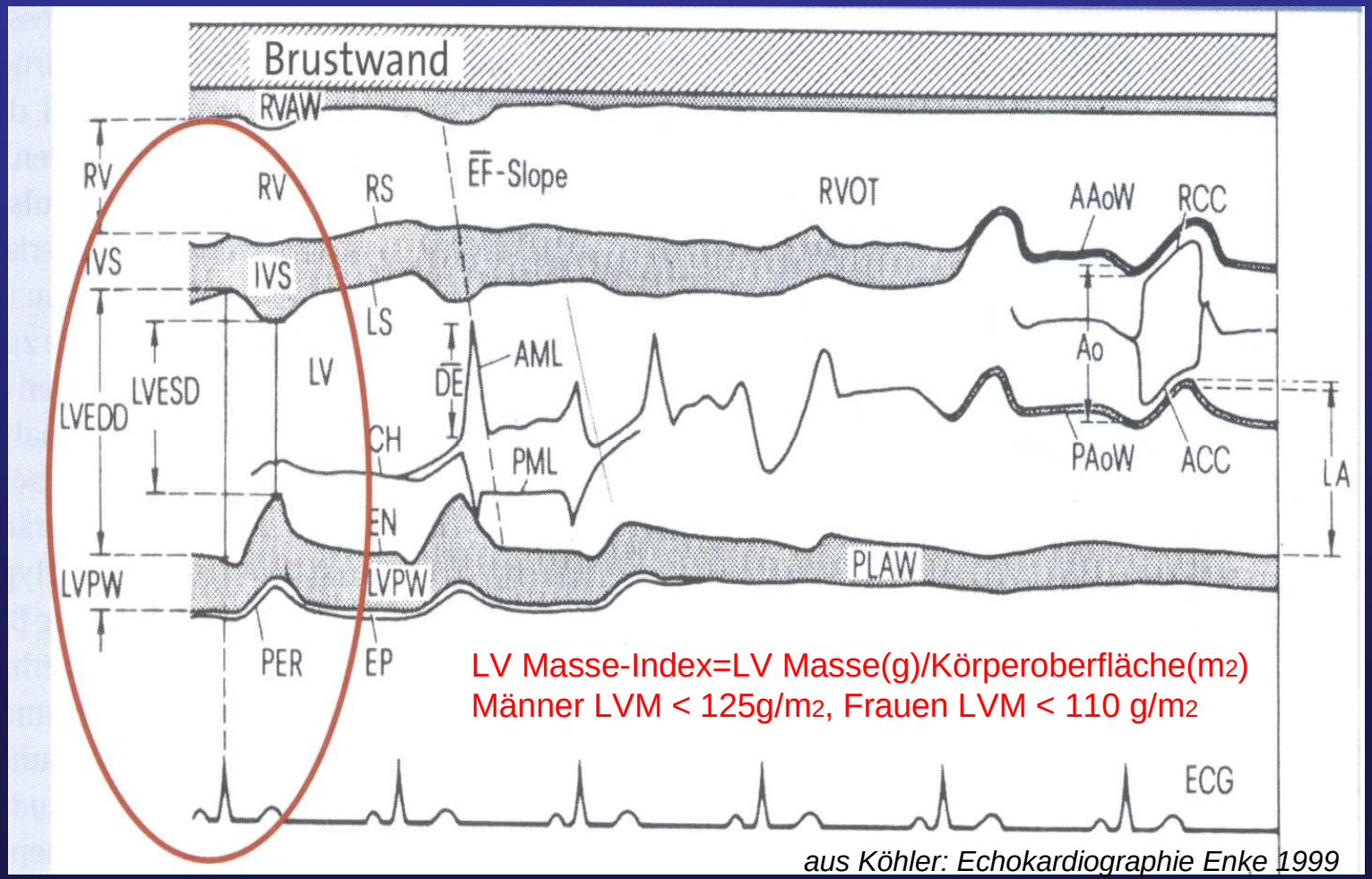
F) Metabolisches Syndrom

Die Kriterien sind erfüllt bei Nachweis von 3 bis 5 der aufgeführten Risikofaktoren:
- Bauchumfangsvermehrung
- Erhöhte Nüchtern-Plasma-Glukose
- Blutdruck > 130/85 mmHg
- Niedriges HDL
- Hohe Triglyzeride

Nach den 2007 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

Welche Untersuchungen sind sinnvoll?

Schematische Darstellung einer M-Mode-Registrierung mit den empfohlenen routinemäßig zu erhebenden Meßwerten (ASE)

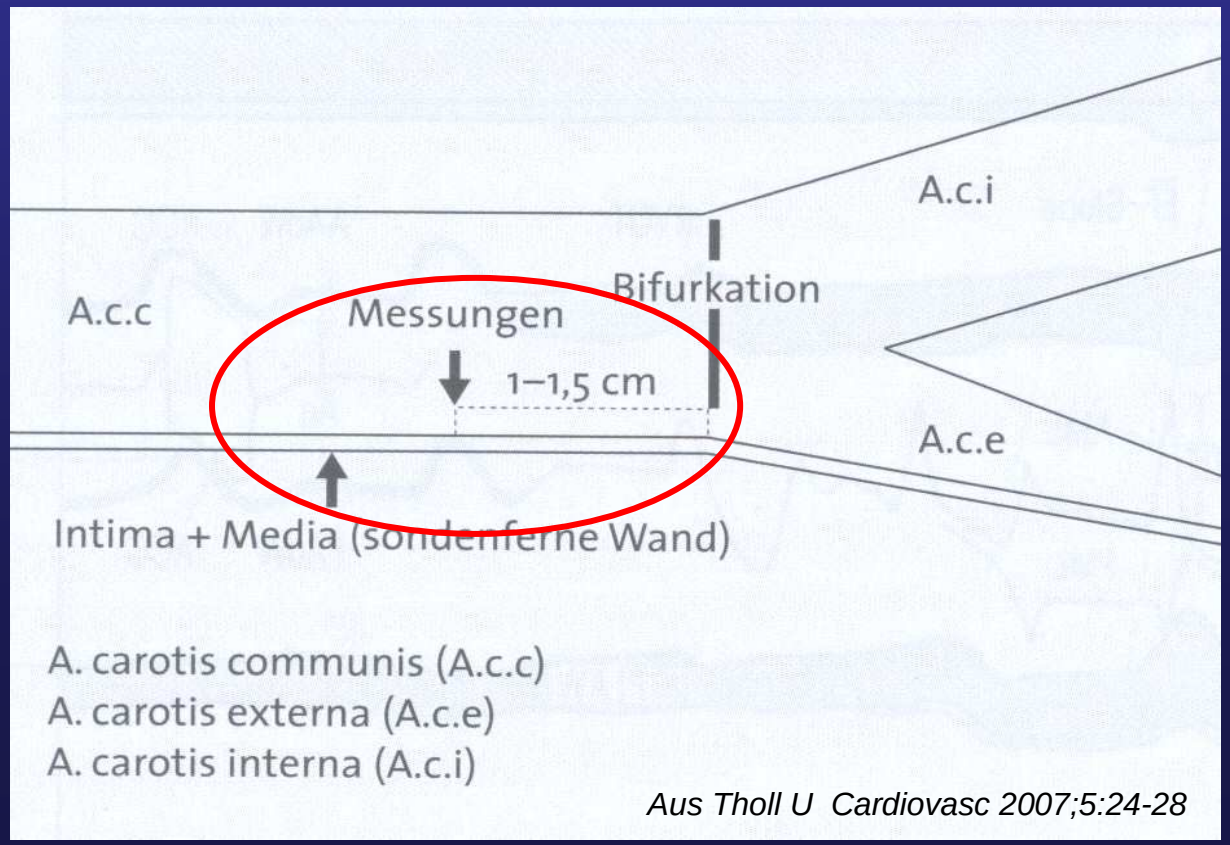


LV Masse-Index=LV Masse(g)/Körperoberfläche(m^2)
Männer LVM < 125g/m^2, Frauen LVM < 110 g/m^2

aus Köhler: Echokardiographie Enke 1999

Welche Untersuchungen sind sinnvoll?

Messung der Intima-Media-Dicke der A.carotis. Messregion: 1-1,5 cm prox. der Bifurkation im Verlauf der A. carotis com. Pathologisch sind Werte > 0,9 mm



Aus Tholl U Cardiovasc 2007;5:24-28

Blutdruck ist entscheidender Zielparameter für Behandlung der arteriellen Hypertonie, für Einschätzung des Schweregrads ist Erfassung des **gesamten kardiovaskulären Risikos** nötig

Individuelles Patientenrisiko

Die Wahrscheinlichkeit, in den folgenden zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, beträgt bei:

niedrigem Risiko	<15%	Keine anderen RF
mittlerem Risiko	etwa 15-20%	1-2 RF
hohem Risiko	etwa 20-30%	3 oder mehr RF, metab.S.,Organschäden,D.m.
sehr hohem Risiko	30% und mehr	Gesicherte kardiovask.-oder Nierenerkrankung

(aus: Leitlinien Hypertonie der Hochdruckliga)

Begleiterkrankungen: **cAVK, Apoplex, TIA, cerebrale Blutung**
Herzerkrankungen
(Myokardinfarkt, Angina, koronare Revaskularisation, Herzinsuffizienz)
Nierenerkrankungen
(Diabetische Nephropathie, Niereninsuffizienz, Proteinurie > 300 mg/d)
pAVK
fortgeschrittene Retinopathie, Einblutung, Exsudate, Papillenödem

Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos und daraus resultierende Therapieziele

Risikoabschätzung bei Hypertonie-Patienten

Risikofaktoren	Normaler Blutdruck (syst. 120–129 mmHg o. diast. 80–84 mmHg)	Hochnormaler Blutdruck (syst. 130–139 mmHg o. diast. 85–89 mmHg)	Hypertonie Grad 1 (syst. 140–159 mmHg o. diast. 90–99 mmHg)	Hypertonie Grad 2 (syst. 160–179 mmHg o. diast. 100–109 mmHg)	Hypertonie Grad 3 (syst. ≥ 180 mmHg o. diast. ≥ 110 mmHg)
Keine weiteren Risikofaktoren	durchschnittliches Risiko	durch Risiko			hohes zusätzliches Risiko
1–2 Risikofaktoren	geringes zusätzliches Risiko	geringes zusätzliches Risiko	zusätzliches	moderates Risiko	sehr hohes zusätzliches Risiko
≥3 Risikofaktoren, metabolisches Syndrom, Endorganschäden oder Diabetes	moderates zusätzliches Risiko	zusätzliches	zusätzliches Risiko	zusätzliches Risiko	sehr hohes zusätzliches Risiko
Bestehende kardiovaskuläre oder Nierenerkrankung	sehr hohes zusätzliches Risiko	sehr hohes zusätzliches Risiko	sehr hohes zusätzliches Risiko	sehr hohes zusätzliches Risiko	sehr hohes zusätzliches Risiko

Gesamtrisiko über 10 Jahre	Durchschnittliches Risiko	Schwach erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Framingham „Risiko-Kalkulator": Wahrscheinlichkeit einer kardiovask. Erkrankung innerhalb von 10 Jahren		<15%	15–20%	20–30%	>30%
SCORE: Risiko für kardiovask. Tod pro 10 Jahre		<4%	4–5%	5–8%	>8%

ESH Guidelines J Hypertens 2007;21:1011-53

Überarbeitete Leitlinien 2007

- Neue Guidelines berücksichtigen Ergebnisse rezenter prospektiver Studien

- Empfehlungen sind Patienten-zentriert und nicht Behandlungs-zentriert (Mitbehandlung aller Risikofaktoren)

- Focus liegt auf Blutdrucksenkung für den individuellen Pat. und nicht auf Einhaltung bestimmter Therapieabläufe oder -kombinationen

- Auswahl und Beurteilung der Angemessenheit einer Therapie soll individuelle Patientenumstände berücksichtigen

  d.h. Die Kosteneffizienz einer first-line Therapie mit Thiaziddiuretika wird bei Anwendung an Diabetes-gefährdeten oder bereits –erkrankten Patienten komplett ausgehebelt
  ebenso wird geringerer Nutzen bestimmter ß-Blocker zur Verhinderung von apoplektischen Insulten durch stärkere Protektion vor koronaren Ereignissen ausgeglichen

Europäische Leitlinien zum Start der medikamentösen Blutdrucksenkung

Andere Risikofaktoren und Krankheitsgeschichte	Blutdruck (mmHg)				
	Normal SBP 120 – 129 DBP 80 – 84	Hoch Normal SBP 130 – 139 DBP 85 – 89	Stufe 1 SBP 140 – 159 DBP 90 – 99	Stufe 2 SBP 160 – 179 DBP 100 – 109	Stufe 2 SBP ≥ 180 oder DBP ≥ 110
Keine anderen Risikofaktoren	Keine Intervention wegen Bluthochdruck	Keine Intervention wegen Bluthochdruck	Lebenstil-Änderung dann erst Medikation	Lebenstil-Änderung dann erst Medikation	Lebenstil-Änderung sofortige Medikation
1 – 2 Risikofaktoren	Lebensstil-Änderung	Lebensstil-Änderung	Lebenstil-Änderung dann erst Medikation	Lebenstil-Änderung dann erst Medikation	Lebenstil-Änderung sofortige Medikation
3 oder mehr Risikofaktoren oder Endorganschaden	Lebensstil-Änderung	Lebenstil-Änderung Blutdrucksenkung erwägen	Lebenstil-Änderung dann erst Medikation	Lebenstil-Änderung dann erst Medikation	Lebenstil-Änderung und sofortige Medikation
Diabetes	Lebensstil-Änderung	Lebenstil-Änderung dann erst Medikation			
Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	Lebenstil-Änderung und sofortige Medikation	Lebenstil-Änderung und sofortige Medikation	Lebenstil-Änderung und sofortige Medikation	Lebenstil-Änderung und sofortige Medikation	Lebenstil-Änderung und sofortige Medikation

aus Cardio News 07-08/2007

Bei leicht erhöhtem Risiko (grün) mehrmonatiger Versuch der Blutdrucksenkung durch Lebensstiländerung, bei mässig erhöhtem (gelb) oder hohem (orange) Risiko nur einige Wochen

Antihypertensive Therapie soll berücksichtigen:

- vorangegangene positive oder negative Erfahrungen des individuellen Pat. mit bestimmten Substanzklassen
- Effekte bestimmter Substanzen auf kardiovask. Risikofaktoren in Bezug auf das individuelle kardiovask. Risiko des einzelnen Pat.
- Vorhandensein subklinischer Organschäden, klinisch kardiovask. Erkrankungen, Nierenerkrankungen oder Diabetes, die von bestimmten Substanzen besser beeinflußt werden als von anderen
- Vorliegen anderer Begleiterkrankungen, die den Einsatz bestimmter Substanzklassen limitieren (Asthma bronchiale, pAVK)
- Mögliche Interaktionen mit anderen Begleitmedikamenten
- Kosten bestimmter Substanzen, sowohl für den Pat. als auch den Kostenträger, wenngleich Kostenbetrachtungen niemals über dem Nutzen, der Verträglichkeit und dem Schutz des Pat. stehen dürfen

Antihypertensive Therapie soll berücksichtigen:

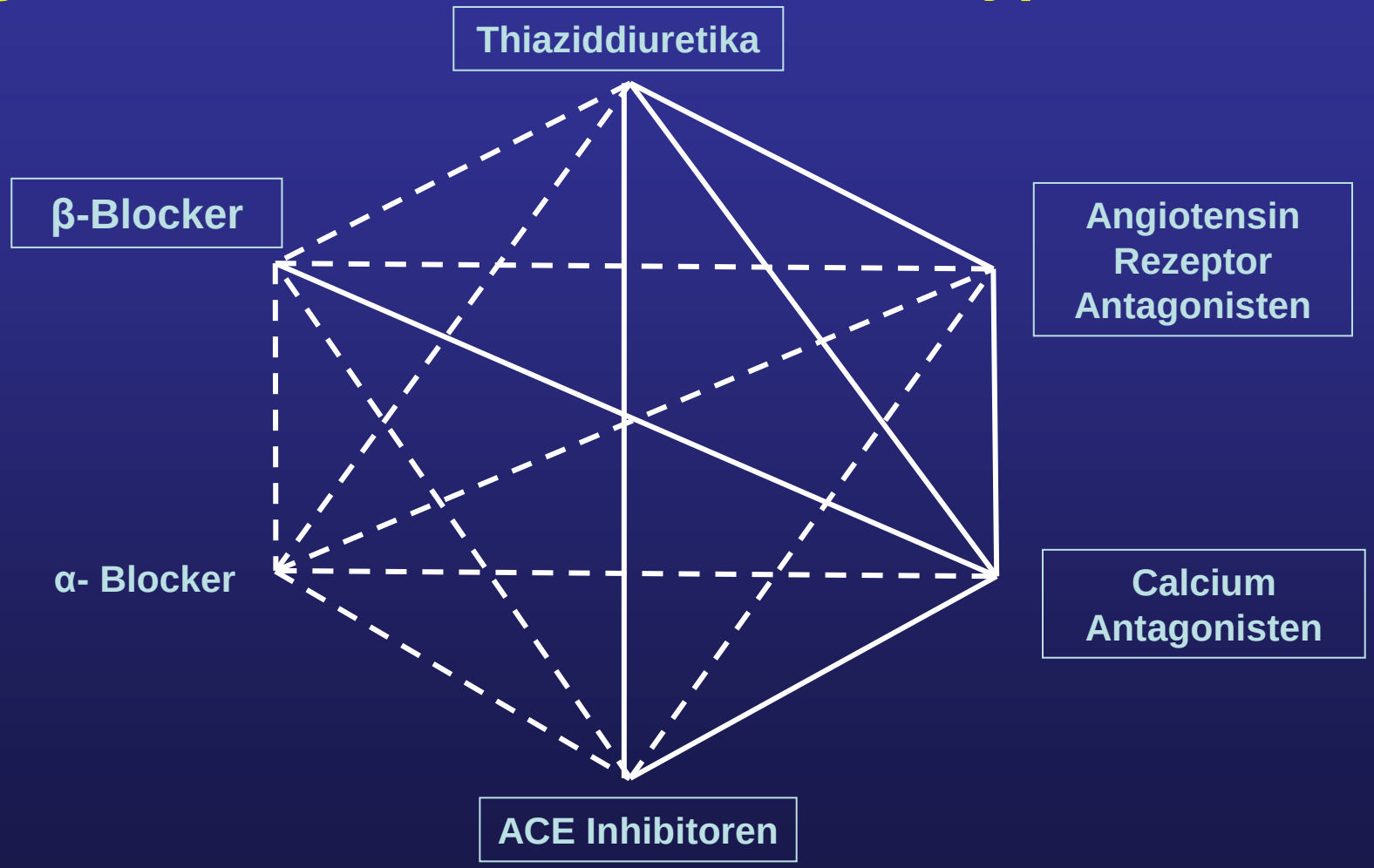
- Dauerhafte Aufmerksamkeit sollte Nebenwirkungen geschenkt werden, denn die sind häufigster Grund für Non-Compliance

- Nebenwirkungen unter der gleichen Substanzklasse können von Pat. zu Pat. unterschiedlich sein

- Blutdrucksenkende Wirkung sollte mindestens 24 Std. andauern. Dies sollte durch Praxis- oder Selbstmessungen bzw. ABDM über-prüft werden

- Substanzen mit 24 Std. Wirkung und täglicher Einmalgabe sollten bevorzugt werden, da ein einfacher Einnahmemodus Compliance fördert.

Mögliche Kombinationen von Antihypertensiva



Die bevorzugte Kombination bei der generellen hypertonen Population ist durch durchgezogene Linien gekennzeichnet, mögliche Kombinationen gestrichelt. Der Nutzen der gerahmten Antihypertensiva wurde in kontrollierten klin. Studien nachgewiesen

Monotherapie versus Kombinationstherapie

- Egal, welche Substanzklasse man gibt, eine Monotherapie reicht nur bei wenigen Pat. aus, um den Zielblutdruck zu erreichen

- Bei den meisten Pat. sind mehrere Substanzen notwendig, um den Zielblutdruck zu erreichen. Eine breite Palette effektiver und gut tolerabler Kombinationen ist verfügbar

- Initialtherapie entweder als Monotherapie oder Kombination von 2 Substanzen in niedriger Startdosis mit nachfolgender Steigerung von Medikamentendosis oder -anzahl, wenn nötig

- Monotherapie kann als Initialtherapie bei milder Hypertonie und niedrigem bzw. moderatem kardiovask. Risiko eingesetzt werden. Bei Hypertonie Grad 2 oder 3 bzw. hohem oder sehr hohem kardiovask. Risiko sollte primär eine Kombination zweier Substanzen in niedriger Dosis bevorzugt werden

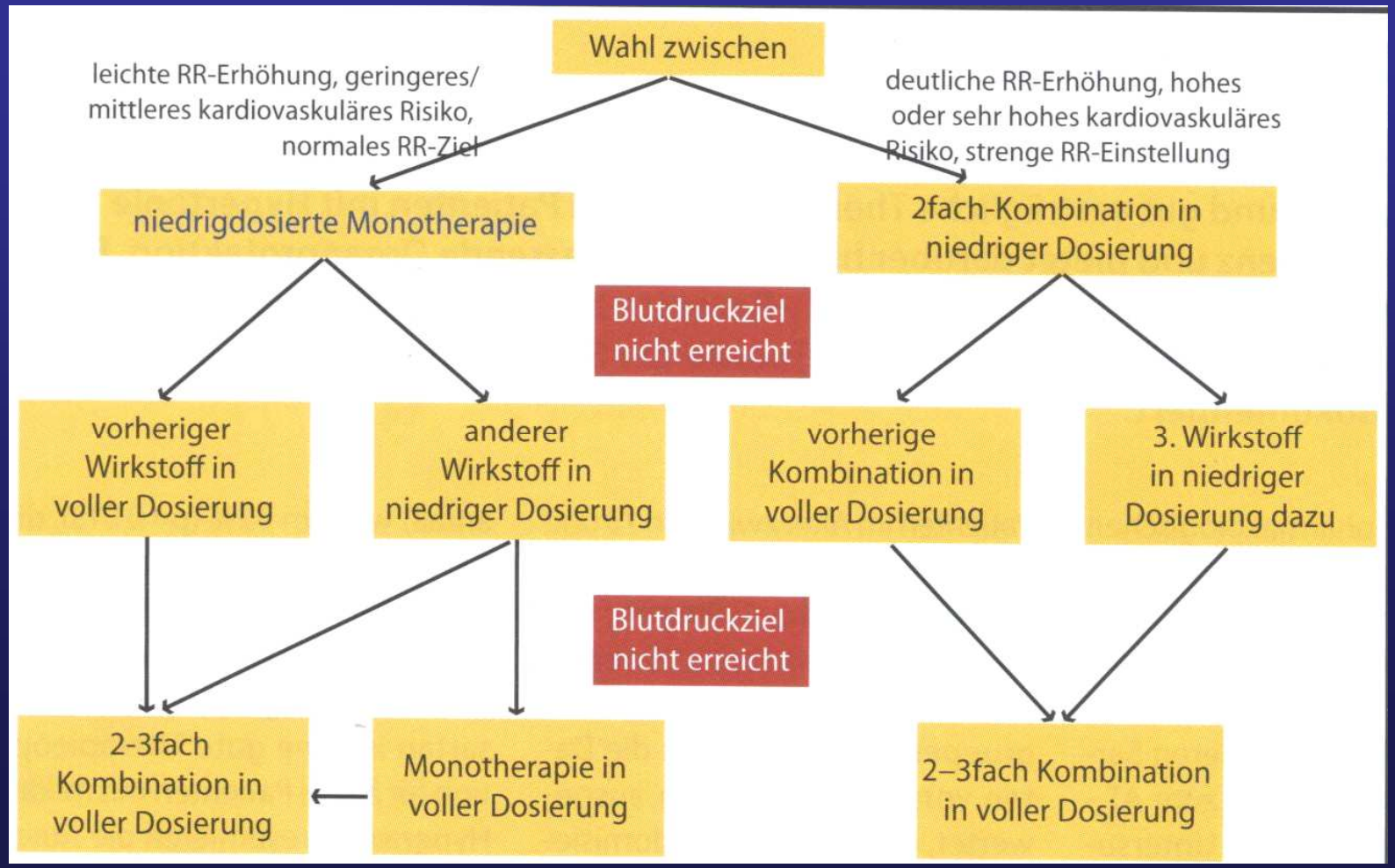
Monotherapie versus Kombinationstherapie

- Feste Kombinationen zweier Substanzen vereinfachen Therapie und unterstützen Compliance

- Bei manchen Hypertonikern wird adäquate Blutdruckkontrolle auch durch 2 Substanzen nicht erreicht, so daß Kombination von 3 oder mehr Substanzen erforderlich ist

- Bei unkomplizierten Hypertonikern und bei älteren Pat. sollte anti-hypertensive Therapie graduell eingeleitet werden. Bei Hochrisiko Pat. muß Zielblutdruck schneller erreicht werden, was zumeist nur durch initiale Kombinationstherapie und schnellere Dosisanpassung möglich ist

Monotherapie versus Kombinationsstrategie

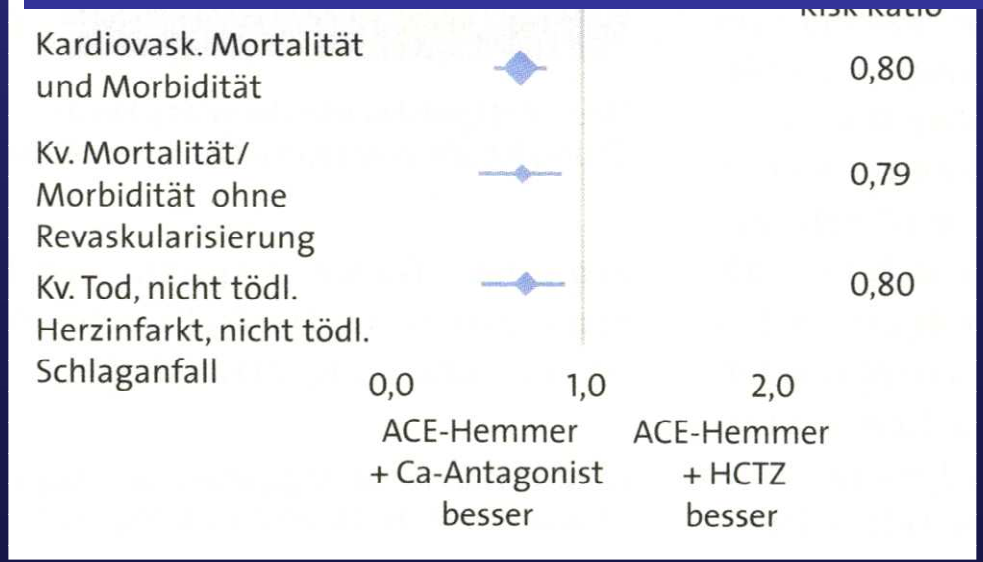


ACCOMPLISH-Studie

Doppelblinde Vergleichsstudie an 11462 Pat. mit Hypertonie > 160 mmHg
(~68J., 50% adipös, 60% Diabetes, 75% mit 2 oder mehr Antihypertensiva vor-behandelt, aber nur bei 37,5% RR < 140/90 mmHg)

1. Benazepril 20-40 mg + Amlodipin 5-10 mg *(Fixkombi LOTREL nur in USA)*
2. Benazepril 20-40 mg + HCT 12,5-25 mg

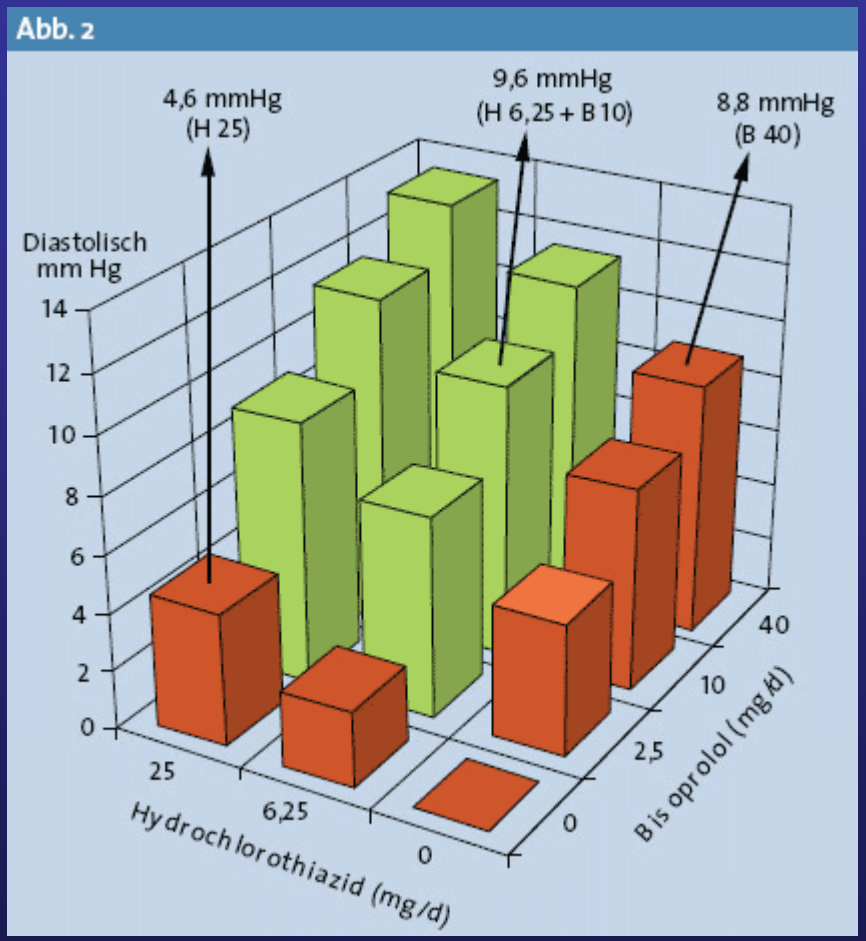
Änderung der Leitlinien in USA geplant:
ACEI/Ca-Antagonist besser als
ACEI/Diuretikum



(650 vs. 526, p=0,0002)

Jamerson KA ACC 2008, Chicago

Kombinationstherapie: Prinzip der Wirkungsverstärkung



Abnahme des diastolischen Blutdrucks in Monotherapie max. 4,6 bzw. 8,8 mmHg, bei Kombination von jeweils ¼ der Dosis 9,6 mmHg

Frishman WH Arch Intern Med 1994;154:1461-8

STRATHE-Studie:

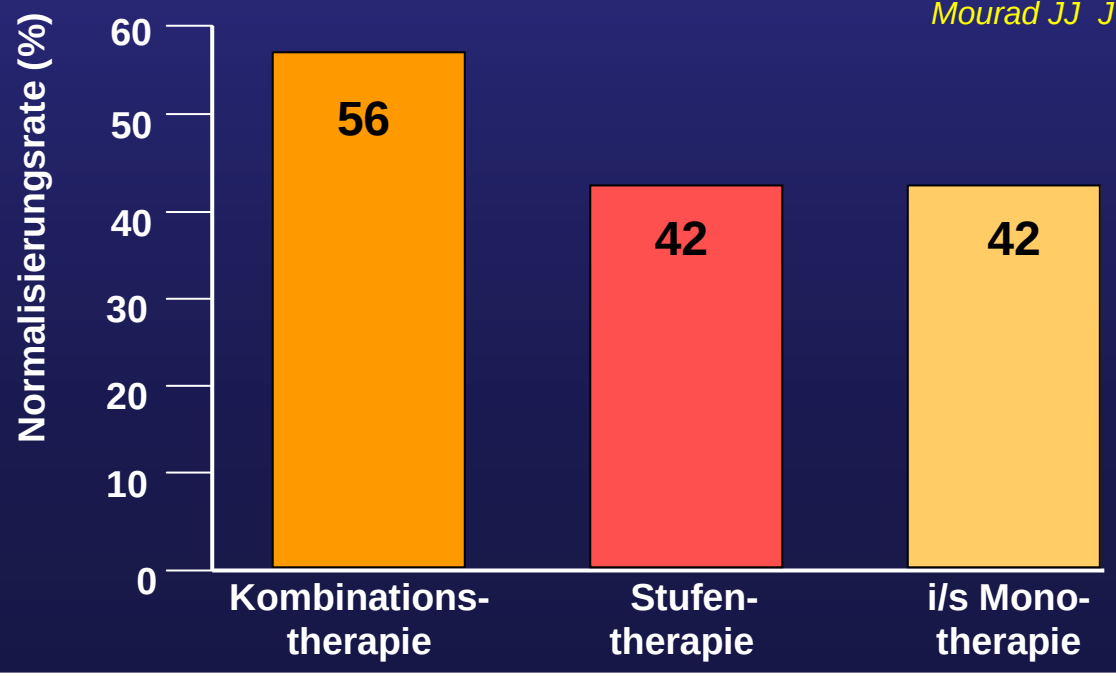
randomisierte doppelblinde Studie an 533 Hypertonikern
Vergleich einer Stufentherapie mit individueller/sequenzieller Monotherapie und initialer, niedrig-dosierter Kombinationstherapie

Stufentherapie = Dosiverdoppelung Valsartan 40 mg auf 80 mg, dann Kombination mit HCT 12, 5 mg

i/s Monotherapie = Ersatz von Atenolol 50 mg/d durch Losartan 50 mg/d, dann Amlodipin 5 mg/d

Kombi-Therapie = Perindopril 2 mg + Indapamid 0,625 mg, dann Dosiserhöhung um 50%, dann Dosisverdoppelung

Mourad JJ J Hypertens 2004;22:2379-86



Zusammenfassung:

- Frühzeitige Detektion Hypertonie-gefährdeter Pat. verhindert Entwicklung von Endorganschäden

- Kardiovaskuläres Risikoprofil bestimmt Therapiebeginn, -intensität und Substanzklasse

- Nebenwirkungen und Komorbiditäten müssen beachtet werden

- Frühzeitige Kombinationstherapie bringt Therapieerfolg, senkt Nebenwirkungen und steigert Compliance

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!