

Kardiologie 2019 · 13:17–23

<https://doi.org/10.1007/s12181-019-0300-y>

Online publiziert: 15. Februar 2019

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2019



F. Mahfoud^{1,13} · M. Böhm^{1,13} · C. M. Bongarth^{2,13} · R. Bosch^{3,13} · R. E. Schmieder^{4,14} · H. Schunkert^{5,6,13} · C. Stellbrink^{7,13} · P. Trenkwalder^{8,14} · O. Vonend^{9,10,14} · J. Weil^{11,14} · R. Kreutz^{12,14}

¹ Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, IMED, Homburg/Saar, Deutschland; ² Klinik Höhenried, Rehabilitationszentrum am Starnberger See, Bernried, Deutschland; ³ Cardio Centrum Ludwigsburg Bietigheim, Ludwigsburg, Deutschland; ⁴ Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Uniklinik Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ⁵ Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, München, Deutschland; ⁶ Partner Site Munich Heart Alliance, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), München, Deutschland; ⁷ Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Bielefeld gGmbH, Bielefeld, Deutschland; ⁸ Medizinische Klinik, Klinikum Starnberg, Starnberg, Deutschland; ⁹ Nierenzentrum-Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland; ¹⁰ Klinik für Nephrologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹¹ Klinik für Innere Medizin II, Kardiologie und Angiologie, Sana Kliniken Lübeck, Lübeck, Deutschland; ¹² Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, und Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland; ¹³ Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V., Düsseldorf, Deutschland; ¹⁴ Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®, Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, Heidelberg, Deutschland

Kommentar zu den Leitlinien (2018) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) für das Management der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste chronische Erkrankung, die zu Komplikationen wie Schlaganfall, Demenz, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz sowie Niereninsuffizienz führen kann. Es wird geschätzt, dass im Jahr 2010 etwa 31 % der Erwachsenen weltweit an Bluthochdruck erkrankt waren, von denen gerade einmal etwa 14 % Blutdruckwerte von <140/90 mm Hg aufwiesen [1]. Die Zahl der hypertensiven Patienten wird bis 2025 weltweit auf bis zu 1,6 Mrd. Menschen ansteigen [2]. Die kardiovaskulären und renalen Komplikationen hängen von der Blutdruckhöhe, begleitenden

kardiovaskulären, renalen und metabolischen Erkrankungen sowie von Risikofaktoren (familiäre Belastung, Rauchen, Alkoholkonsum, Mangel an körperlicher Betätigung u. a.) als auch von der Behandlungsqualität ab. Daher kommt der neuen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) zum Management der arteriellen Hypertonie [3] eine besondere Bedeutung zu. Diese neuen Empfehlungen ersetzen die Leitlinien der ESC/ESH aus dem Jahr 2013 [4]. Die 2018 Leitlinien der ESC/ESH werden von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Hochdruckliga (DHL) übernommen. Das Autorenteam des vorlie-

genden Kommentares setzt sich paritätisch aus Mitgliedern der DGK und der DHL zusammen. Gemeinsam mit diesem Kommentar wird auch die deutsche Übersetzung der ESC/ESH Pocketleitlinie (PLL) für das Management der arteriellen Hypertonie erscheinen, die sich in engem Zusammenhang verstehen. Im vorliegenden Kommentar werden die wesentlichen neuen Aspekte der Leitlinie kritisch diskutiert und nationale Besonderheiten herausgearbeitet.

Definition der Hypertonie und Diagnosestellung

Einer der wichtigsten Aspekte in den 2018 Leitlinien war die Entscheidung,

Dieser Beitrag wurde in den Zeitschriften *Der Kardiologe* und *Der Internist* parallel publiziert.

Tab. 1 Klassifikation des Blutdrucks und Definition der arteriellen Hypertonie anhand der gemessenen Praxisblutdruckwerte [3]. (©ESC/ESH 2018)

Kategorie ^a	Systolisch (mm Hg)		Diastolisch (mm Hg)
Optimal	<120	und	<80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hochnormal	130–139	und/oder	85–89
Hypertonie Grad 1	140–159	und/oder	90–99
Hypertonie Grad 2	160–179	und/oder	100–109
Hypertonie Grad 3	≥180	und/oder	≥110
Isolierte systolische Hypertonie ^b	≥140	und	<90

BP Blutdruck („blood pressure“), SBP systolischer Blutdruck

^aDie BP-Kategorie ist definiert gemäß klinischem BP im Sitzen und durch den jeweils höchsten Blutdruckwert, sei er systolisch oder diastolisch

^bDie isolierte systolische Hypertonie wird in Grad 1, 2 oder 3 eingestuft gemäß den SBP-Werten in den angegebenen Bereichen. Für alle Altersstufen ab 16 Jahren wird dieselbe Klassifikation genutzt

die seit vielen Jahren etablierte Definition des Bluthochdrucks in Europa und damit für uns in Deutschland nicht zu verändern. Die neuen Empfehlungen wurden mit Spannung erwartet, da im Jahr 2017 die amerikanischen Fachgesellschaften (American College of Cardiology und American Heart Association) eine Änderung der Hypertoniedefinition vornahmen und insbesondere die Grenzwerte auf 130/80 mm Hg festlegten [5], was international zu heftigen Diskussionen geführt hatte [6]. In Europa hielt man aufgrund der eindeutigeren Datenlage eines Behandlungsbenefits bei Initiierung einer antihypertensiven Therapie bei Werten von >140/90 mm Hg an der etablierten Definition fest. Gemäß der aktuellen europäischen Leitlinienempfehlung kann die Diagnosestellung der Hypertonie zusätzlich zu Praxisblutdruckmessungen mit praxisunabhängigen („out-of-office“) Messungen entweder durch 24-h-Langzeitblutdruckmessung (ABPM) oder durch häusliche Blutdruckselbstmessungen (HBPM) erfolgen. Die noch in 2013 empfohlene alleinige Diagnosestellung mittels der Praxisblutdruckmessung als „Goldstandard“ wurde damit verlassen, was von den Autoren dieses Kommentars ausdrücklich befürwortet wird. Somit ist eine präzisere Diagnostik insbesondere der häufigen Praxishypertonie („Weißkittelhochdruck“, „white-coat hypertension“) oder der maskierten Hypertonie möglich. Die Notwendigkeit, letztere Hochdruckform zu erkennen, wird ein-drucksvoll durch eine aktuelle, qualitativ

hochwertige Registerstudie untermauert, in der die schlechte Prognose von Patienten mit maskierter Hypertonie gezeigt wurde [7].

Einleitung der Therapie

Während die Definition und Klassifikation der Blutdruckstadien unverändert bleiben (Tab. 1), haben sich in den ESC/ESH-Leitlinien von 2018 die Kriterien für die Einleitung einer antihypertensiven Therapie und die Zielblutdruckbereiche geändert. In den Leitlinien von 2013 wurde eine blutdrucksenkende Pharmakotherapie bei hochnormalem Blutdruck (130–139/85–89 mm Hg) generell – selbst bei Hochrisikogruppen – nicht empfohlen [4]. Gemäß der neuer Leitlinie sollte aufgrund von Metaanalysen [8] und den Daten der SPRINT-Studie [9] eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit hochnormalem Blutdruck und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko oder bei Patienten mit bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, insbesondere bei koronarer Herzkrankheit (KHK), erwogen werden.

Die Kriterien für die Einleitung und Notwendigkeit einer frühzeitigen medikamentösen antihypertensiven Therapie bei einer Grad-1-Hypertonie (140–159/90–99 mm Hg) und Patienten in der Altersgruppe 18 bis 79 Jahre haben sich insgesamt verschärft. So wird allenfalls bei Patienten mit niedrigem/moderatem Risiko ohne kardiovaskuläre oder renale Erkrankung oder Hypertonie-assoziierte Organschäden noch

eine abwartende Haltung mit der Empfehlung zu Lebensstilmaßnahmen für maximal 3 bis 6 Monate als gerechtfertigt angesehen. Eine medikamentöse Therapie soll danach erfolgen, wenn Lebensstilinterventionen nicht erfolgreich waren (Abb. 1). Der Grenzwert für den Beginn einer medikamentösen Therapie bei Patienten ab dem 80. Lebensjahr liegt unverändert bei systolisch 160 mm Hg, wobei das biologische und weniger das chronologische Alter maßgeblich sein sollte. Der Grenzwert für die Einleitung einer medikamentösen Therapie bleibt altersunabhängig bei einem diastolischen Blutdruck von 90 mm Hg.

Zielblutdruck

Während in den Leitlinien von 2013 ein Blutdruckzielwert <140/90 mm Hg generell empfohlen wurde, wird in den Leitlinien von 2018 ein Blutdruckzielwert von 130/80 mm Hg und niedriger bei Patienten unter 65 Jahren empfohlen, jedoch systolisch nicht <120 mm Hg. Der diastolische Zielblutdruckwert liegt generell und altersunabhängig bei <80 mm Hg. Die systolischen Blutdruckziele liegen damit etwa 10 mm Hg tiefer als in den Leitlinien von 2013 [4]. Die Autoren begründen dies mit den Ergebnissen der SPRINT-Studie sowie einer Vielzahl neuer Metaanalysen [8, 9]. Der Zielblutdruckkorridor bewegt sich somit zwischen 120–130 mm Hg systolisch und 70–80 mm Hg diastolisch. Diese Empfehlung spiegelt die neue Evidenz wider, dass das niedrigste Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte bei diesen Werten beobachtet wird [8, 10, 11]. Insbesondere bei Patienten mit KHK gab es ein klares Signal zugunsten einer systolischen Blutdrucksenkung <130 mm Hg und ggf. zur Einleitung einer blutdrucksenkenden Pharmakotherapie bereits im hochnormalen Blutdruckbereich [12]. Metaanalysen legen nahe, dass eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 10 mm Hg mit einer relativen Risikoreduktion von 20 % für kardiovaskuläre Ereignisse, 17 % für KHK, 27 % für Schlaganfall, 28 % für Herzinsuffizienz sowie 13 % für Mortalität einhergeht [8]. Gleichzeitig wird aber immer wieder in den Leitlinien betont, dass dies nur

anzustreben ist, wenn diese niedrigeren Blutdruckziele auch von den Patienten toleriert werden. Erstmals wird in einer Leitlinie zur Hypertoniebehandlung eine untere Grenze von 120 mm Hg systolisch (und 70 mm Hg diastolisch) angegeben, die nicht unterschritten werden sollte. Diese Empfehlung beruht auf mehreren Post-hoc- und Sensitivitätsanalysen, die übereinstimmend zeigen konnten, dass unter der Therapie erreichte systolische und diastolische Blutdruckwerte unter 120 mm Hg bzw. unter 70 mm Hg mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären Tod und Herzinsuffizienz einhergehen [11–13]. Lediglich bei den Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen werden (aufgrund fehlender Evidenz) Blutdruckzielwerte im Korridor von <140–130 mm Hg empfohlen. Hier wird im Text der Leitlinien aber durchaus (korrekterweise) erwähnt, dass es Evidenz dafür gibt, dass bei Patienten mit einer Proteinurie ebenfalls systolische Zielwerte <130 mm Hg prognostisch überlegen sind. Bei Patienten über 65 Jahre, und das ist mehr als die Hälfte der hypertensiven Patienten, wird ein Blutdruckziel von <140 bis 130 mm Hg empfohlen. Dies ist neu und bedeutet eine Absenkung der Zielblutdruckwerte bei älteren Patienten mit Hypertonie im Vergleich zu den Leitlinien aus 2013 [4]. Diese Empfehlung gilt sogar für Patienten, die über 80 Jahre sind, sofern ein systolischer Blutdruck zwischen 130 und 140 mm Hg toleriert wird. Eingeschränkt wird diese Empfehlung sicherlich zu Recht auf die leistungsfähigen älteren Patienten.

Zusammenfassend wird als Zielblutdruckwert für viele Patientengruppen 130/80 mm Hg empfohlen, und je nach Alter (jünger oder älter als 65 Jahre) kann eine weitere Absenkung in Richtung 120 mm Hg bzw. bei über 65-Jährigen auf Werte zwischen 130 und 140 mm Hg angestrebt werden (■ Tab. 2). Eine Herausforderung wird sicherlich sein, diese Ziele in der Praxis umzusetzen, da wir von verschiedenen Studien wissen, dass entsprechend diesen Empfehlungen eine zusätzliche Absenkung des Zielblutdrucks um 10 mm Hg meist die Verordnung und Einnahme eines zusätzlichen antihypertensiven Medikamentes bedeutet.

Kardiologie 2019 · 13:17–23 <https://doi.org/10.1007/s12181-019-0300-y>
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2019

F. Mahfoud · M. Böhm · C. M. Bongarth · R. Bosch · R. E. Schmieder · H. Schunkert · C. Stellbrink · P. Trenkwalder · O. Vonend · J. Weil · R. Kreutz

Kommentar zu den Leitlinien (2018) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) für das Management der arteriellen Hypertonie

Zusammenfassung

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste chronische Erkrankung, die zu Komplikationen wie Schlaganfall, Demenz, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz sowie Niereninsuffizienz führen kann. Die Zahl der hypertensiven Patienten wird bis 2025 weltweit auf bis zu 1,6 Mrd. Menschen ansteigen. Die neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) zum Management der arteriellen Hypertonie ersetzen die Leitlinien der ESC/ESH aus dem Jahr 2013. Die 2018 Leitlinien der ESC/ESH werden von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Hochdruckliga übernommen. Im vorliegenden Kommentar werden nationale Besonderheiten heraus-

gearbeitet und die wesentlichen neuen Aspekte der Leitlinie kritisch diskutiert. Hierzu gehören unter anderem die Definition der arteriellen Hypertonie, die Wichtigkeit von praxisunabhängigen („out-of-office“) Blutdruckmessungen, neue Blutdruckziele, der geänderte Algorithmus zur medikamentösen Therapie sowie die Bedeutung Device-basierter Hochdrucktherapien. Auch werden wichtige Aspekte zur Behandlung von hypertensiven Notfällen vorgestellt.

Schlüsselwörter

Hypertonie · Leitlinien · Blutdruckziele · Fixkombination · Device-basierte Hochdrucktherapien · Hypertensiver Notfall

Comments on the guidelines (2018) of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) on the management of arterial hypertension

Abstract

Arterial hypertension represents one of the most frequent chronic diseases that can lead to complications, such as stroke, dementia, heart attack, heart failure and renal failure. By 2025 the number of hypertensive patients will increase to approximately 1.6 billion people worldwide. The new guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) on the management of arterial hypertension replace the guidelines of the ESC/ESH from 2013. The 2018 guidelines of the ESC/ESH were adopted by the German Cardiac Society and the German Hypertension League. In these comments national characteristics are worked out and the essential new aspects

of the guidelines are critically discussed. These include, for example, the definition of hypertension, the importance of out of office blood pressure measurements, revised blood pressure targets, the modified algorithm for drug treatment and the relevance of device-based hypertension treatments. Important aspects for the management of hypertensive emergencies are also presented.

Keywords

Hypertension · Guidelines · Target blood pressure · Fixed combination · Device-based hypertension treatment · Hypertensive emergencies

Klinische Evaluation von Endorganschäden

In den Leitlinien wird die klinische Evaluation der hypertensiebedingten Endorganschäden („hypertension mediated organ damage“ [HMOD]) im Detail beschrieben. Dies betrifft sowohl

die klinische Untersuchung, Laboranalysen als auch bildgebende Verfahren mit konkreten praktischen Vorschlägen und Benennung der Grenzwerte. Diese Diagnostik der vaskulären, kardialen und renalen Manifestation der Hochdruckkrankheit wurde aktualisiert. Die Bestimmung der hypertensiven Organ-

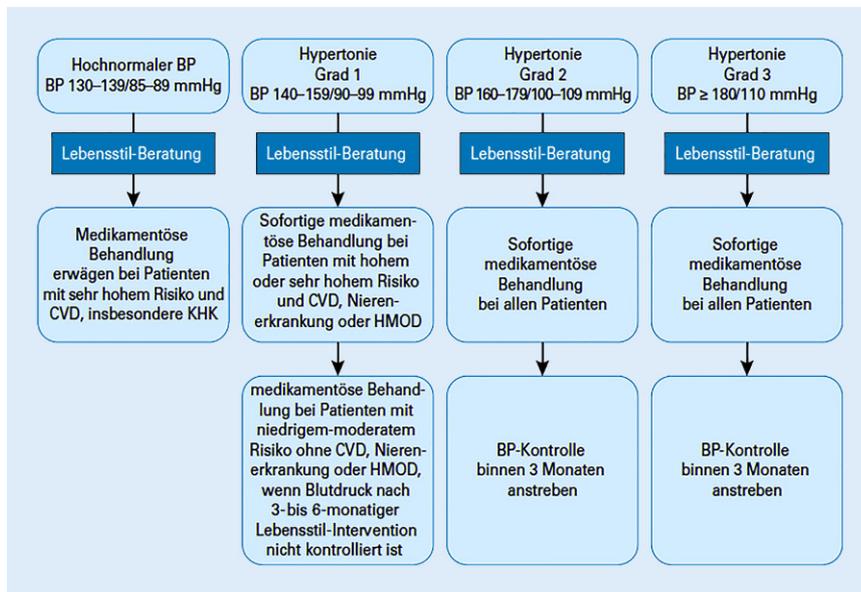


Abb. 1 ▲ Einleitung einer blutdrucksenkenden Behandlung (Lebensstiländerungen und Medikamente) bei verschiedenen Praxisblutdruckausgangswerten [3]. CVD kardiovaskuläre Erkrankung („cardiovascular disease“), KHK Koronare Herzkrankheit, HMOD Hypertonie-bedingte Endorganschäden („hypertension-mediated organ damage“), BP Blutdruck („blood pressure“)

schäden bleibt weiterhin essenziell, um die Patienten anhand ihres kardiovaskulären Gesamtrisikos korrekt zu klassifizieren. So bedeutet der Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) oder chronischen Niereninsuffizienz Stadium 3 (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²), dass der Patient ein „erhöhtes kardiovaskuläres Risiko“ aufweist, d. h. entsprechend den SCORE-Tabellen das Risiko in den nächsten 10 Jahren bei 5–10% liegt, und näherungsweise ein 3- bis 4-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre Morbidität hat. Unverändert nimmt der Diabetes mellitus als wesentliche Komorbidität eine besondere Rolle ein. So haben beispielsweise Patienten mit Hypertonie und Diabetes mit Organschädigung (z. B. Proteinurie) ein „sehr hohes kardiovaskuläres Risiko“, verbunden mit einer kardiovaskulären 10-Jahres-Mortalität von >10%. Auch die schwere Nierenfunktionseinschränkung mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² geht mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko einher. Kritisch anzumerken ist, dass insbesondere für junge Patienten das in SCORE angegebene 10-Jahres-Risiko einen zu kurzen Zeithorizont bietet und eine Abschätzung des Lebenszeitrisikos und einer darauf aufbauenden präventiven Strategie in den aktuellen

Leitlinien noch keine Berücksichtigung findet.

Die Untersuchungen zu den verschiedenen hypertensiven Organschädigungen sind von prognostischer Bedeutung. So werden die Methoden zur Erfassung von Veränderungen der HMOD unter der Therapie und deren prognostischen Stellenwert in den neuen Leitlinien aktualisiert und zusammengefasst. Die Diagnostik der LVH mittels EKG und Echokardiographie wird als praktikabel empfohlen, während die Diagnostik der LVH mit Magnetresonanztomographie als teuer und eingeschränkt verfügbar beurteilt wird. Weiterhin wird betont, dass eine Regression der LVH, unabhängig ob sie mit EKG oder/und Echokardiographie erfasst wurde, mit einer Prognoseverbesserung einhergeht und daher ein wichtiger Verlaufsparemeter ist. Von den renalen Parametern sind die Ermittlung der eGFR anhand des Serumkreatinins mit etablierten Formeln sowie die quantitative Erfassung der Albuminurie im Spontanurin (als Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin) von prognostischer Wertigkeit. Den höchsten prognostischen Stellenwert haben die Veränderungen der LVH und der eGFR als Prädiktoren für eine Verbesserung oder Verschlechterung

der kardiovaskulären Prognose. Die in der Praxis leicht erfassbaren Parameter (LVH mittels EKG oder Echokardiographie, Bestimmung der eGFR und des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Urin) sind auch bei der Auswahl der Medikamente zu berücksichtigen. In den Leitlinien wird an verschiedenen Stellen die bevorzugte Verwendung eines ACE-Hemmers (ACE-i) oder Angiotensinrezeptorblockers (ARB) empfohlen, wenn der Nachweis einer der genannten renalen oder kardialen hypertensiven Organschädigungen erbracht wird.

Keine bzw. eine untergeordnete Bedeutung wird den Parametern Intima-Media-Dicke der A. carotis, Pulswellengeschwindigkeit und Knöchel-Arm-Index zugesprochen. Die Intima-Media-Dicke, obwohl in der Prognoseabschätzung hilfreich, hat im Verlauf und in der Prognosebeurteilung keinerlei Relevanz. Für die Pulswellengeschwindigkeit existieren noch zu wenig valide Daten, um daraus bei einer Wiederholungsuntersuchung praktische Konsequenzen ableiten zu können.

Medikamentöse Therapie

Die meisten Patienten mit Hypertonie werden eine medikamentöse Therapie lebenslang einnehmen müssen, um eine leitliniengerechte Blutdruckeinstellung zu erreichen. In den Leitlinien von 2018 werden im Vergleich zu den alten Leitlinien von 2013 [4] unverändert 5 Medikamentenklassen gleichberechtigt zur antihypertensiven Behandlung empfohlen. Hierzu zählen: ACE-i, ARB, Betablocker (BB), Kalziumkanalblocker (CCB) und Diuretika (Thiazide und Thiazid-ähnliche), die alle in randomisierten Studien und Metaanalysen zeigen konnten, dass sie sowohl den Blutdruck als auch kardiovaskuläre Komplikationen reduzieren können. In den Leitlinien wird ausdrücklich auf die schlechte Einnahmetreue von hypertensiven Patienten hingewiesen. Ziel muss es sein, ein effektives und zugleich unkompliziertes Therapieregime zu wählen. Daher wird auf die Wichtigkeit von Fixkombinationen hingewiesen, die gezeigt haben, dass sie sowohl die Therapietreue als auch die Blutdruckkontrolle deutlich

Tab. 2 Praxiszielblutdruckwerte [3]. (©ESC/ESH 2018)

Altersgruppe	Praxis-SBP-Behandlungszielbereiche (mmHg)					Praxis-DBP-Behandlungszielbereiche (mmHg)
	Hypertonie	+ Diabetes	+ CKD	+ KHK	+ Schlaganfall ^a /TIA	
18–65 Jahre	Zielen auf ≤ 130 , wenn vertragen Nicht < 120	Zielen auf ≤ 130 , wenn vertragen Nicht < 120	Zielen auf < 140 bis 130, wenn vertragen	Zielen auf ≤ 130 , wenn vertragen Nicht < 120	Zielen auf ≤ 130 , wenn vertragen Nicht < 120	70–79
65–79 Jahre ^b	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	70–79
≥ 80 Jahre ^b	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	Zielen auf 130–139, wenn vertragen	70–79
Praxis-DBP-Behandlungszielbereich (mmHg)	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79	–

CKD chronische Nierenerkrankung (schließt diabetische und nichtdiabetische CKD ein)

^aBezieht sich auf Patienten mit vorherigem Schlaganfall, aber nicht auf BP-Zielwerte unmittelbar nach akutem Schlaganfall

^bBehandlungsentscheidungen und BP-Zielwerte müssen bei älteren Patienten, die gebrechlich und hilfsbedürftig sind, ggf. modifiziert werden

verbessern können [14]. Die Leitlinien empfehlen daher erstmals, auch vor dem Hintergrund der revidierten Zieldruckwerte, eine antihypertensive Therapie mit einer initialen Zweifach-Fixkombination aus ACE-i oder ARB + CCB oder Diuretikum zu beginnen. Aus Sicht der Leitlinienautoren soll dieser Therapieansatz in Zukunft die Basistherapie für die meisten Patienten darstellen. Ausgenommen hiervon sind Patienten mit Grad-1-Hypertonie (v. a. mit systolischen Blutdruckwerten < 150 mm Hg) und niedrigem Risiko sowie sehr alte (≥ 80 Jahre) oder gebrechliche Patienten. Bei unzureichender Blutdruckeinstellung sollte dann im nächsten Schritt eine Fixkombination aus ACE-i oder ARB + CCB + Diuretikum (also eine Dreifachkombination) eingesetzt werden. Liegt unter dieser Therapie mit 3 Substanzklassen in ausreichender Dosierung keine Blutdruckkontrolle vor, wird von einer therapieresistenten Hypertonie gesprochen, die mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton (25–50 mg pro Tag) behandelt werden sollte (ggf. in Kombination mit anderen Diuretika, Alphablocker oder BB). Die Therapie mit BB wird in den aktuellen Leitlinien v. a. bei Patienten mit kardialer Komorbidität empfohlen (Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Zustand nach Myokardinfarkt oder Vorhofflimmern) bzw. bei jüngeren Frauen, die schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. In Deutschland stehen mehrere Fixkombi-

nationen mit verschiedenen Wirkstoffen zur Verfügung [15]. Einschränkend sei anzumerken, dass v. a. Hydrochlorothiazid (HCT) als Diuretikum Bestandteil dieser Kombinationspräparate ist, dessen Effektivität im Vergleich zu anderen Thiazid-ähnlichen Diuretika kontrovers diskutiert wird [3, 16]. Zusätzlich sollten die von der Europäischen Arzneimittelbehörde und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte abgestimmten Hinweise (Roter Handbrief vom 17.10.2018 [17]) im Hinblick auf das Risiko von Basalzellkarzinom (Basaliom) und Plattenepithelkarzinom (Spinaliom) der Haut bei der Verordnung von allen HCT-haltigen Arzneimitteln beachtet werden. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund sollte die pharmazeutische Industrie ermuntert werden, eine größere Auswahl an Fixkombinationen mit Thiazid-ähnlichen Diuretika (Indapamid, Chlortalidon) auch in Deutschland zur Verfügung zu stellen. Im Oktober 2018 wurde eine Registerstudie aus Großbritannien veröffentlicht, die ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs unter Therapie mit ACE-I verglichen mit ARB beobachtete [18]. Bei der Interpretation der Daten muss beachtet werden, dass es sich bei der Untersuchung um eine reine Beobachtungsstudie handelt, die mögliche Zusammenhänge aufzeigen, nicht aber Aussagen zu Ursache und Wirkung treffen kann. Ferner wurde eine Reihe von möglichen beeinflussenden Faktoren nicht mit in die Untersuchung einbe-

zogen (z. B. sozioökonomischer Status, Ernährungsgewohnheiten und familiäre Vorbelastungen für Lungenkrebs). Obgleich ACE-I in großen, randomisierten, plazebokontrollierten Studien bei Patienten mit Hypertonie, Myokardinfarkt und Herz- und Niereninsuffizienz eine Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Sterblichkeit zeigen konnten, sollte bei bestimmten Patientengruppen (beispielsweise mit erhöhtem Risiko für oder bereits bestehender Lungenkrebserkrankung) der Ersatz des ACE-I gegen eine andere Substanzklasse erwogen werden.

Device-basierte Hochdrucktherapie

In den Leitlinien werden die Möglichkeiten der Device-basierten Therapie (renale Denervation, Baroreflexstimulation mittels Stentimplantation bzw. Schrittmacher, Anlegen einer arteriovenösen Fistel sowie Karotiskörpermodulation) zur Behandlung der Hypertonie diskutiert, aber für die Routinebehandlung der Hypertonie außerhalb von klinischen Studien und RCTs nicht empfohlen. Dagegen sollte durch wissenschaftliche Evaluation weitere Evidenz hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit erarbeitet werden. Allerdings wurden kurz vor der Veröffentlichung der Leitlinien insgesamt 3 scheinkontrollierte, randomisierte Studien zur renalen Denervation bei Patienten mit Hypertonie publiziert [19–21], die von der Task-Force bei der Erstellung

der Leitlinien noch nicht berücksichtigt werden konnten. Diese Studien zeigen eine stärkere Blutdrucksenkung nach renaler Denervation verglichen mit einer Scheinintervention bei Patienten mit und ohne medikamentöse antihypertensive Behandlung. Als Limitationen muss auf die relativ kleine Fallzahl und die kurze Nachbeobachtungsdauer hingewiesen werden. In Anbetracht der bisher veröffentlichten Studien kann, falls die medikamentöse Therapie unwirksam bleibt, in ausgewählten Fällen (therapieresistente Hypertonie, nachgewiesene Medikamentenunverträglichkeit/mangelnde Therapieadhärenz) eine renale Denervation erwogen werden [22]. Bis zum Abschluss der laufenden Zulassungsstudien sollten Patienten ausschließlich im Rahmen von Studien behandelt werden und alle Patienten wissenschaftlichen Auswertungen zugeführt werden.

Hypertensiver Notfall

Das in den neuen Leitlinien erweiterte Kapitel und das Positionspapier des ESC Council on Hypertension zu hypertensiven Notfällen [23] ist begrüßenswert. Hier werden Notfälle beschrieben, die unter kontrollierten Bedingungen mit einer intravenösen (i.v.) Medikation behandelt werden sollen. Die in den Leitlinien genannten Wirkstoffe, die im Falle eines hypertensiven Notfalls i.v. eingesetzt werden können, sind u. a. Labetalol, Nicardipin, Nitrate, Schleifen-diuretika, Urapidil, Nitroprussid, Esmolol und Metoprolol. Aufgrund der zum Teil nur bedingten Verfügbarkeit, unterschiedlichen Zulassungsbedingungen und Dosierempfehlungen sowie eingeschränkten Erfahrungen in Deutschland empfiehlt sich als Mittel der ersten Wahl aus unserer Sicht in den meisten Fällen Urapidil i.v. (in Abhängigkeit vom Blutdruckverhalten 10–50 mg langsam als Bolusinjektion, initiale Dosierung 2 mg/min als i.v.-Infusion, Erhaltungsdosis im Mittel 9 mg/h). Bei pektanginösen Beschwerden, insbesondere bei akutem Koronarsyndrom und/oder Lungenödem, sollte die i.v.-Gabe von Nitroglycerin gewählt werden 33–133 µg/min (2–8 mg/h), Erhaltungsdosis 0,5–8 mg/h. Bei therapieresistenten hypertensiven

Notfällen und in Abhängigkeit von der klinischen Situation kann die i.v.-Gabe des ACE-Hemmers Enalaprilat (0,625–1,25 mg Bolus über 5 min; Erhaltungsdosis 1,25–2,5 mg alle 6 h) oder des sehr kurz wirksamen und damit gut steuerbaren Betablockers Esmolol (0,5–1 mg/kg als Bolus; 50–300 µg/kg pro min) erfolgen. Bei sehr schweren Fällen kann nach wie vor die Gabe von Nitroprussid-Natrium als i.v.-Infusion (0,2–10 µg/kg pro min, steigern um 0,2 µg/kg pro min alle 3–5 min – keine längere Anwendung wegen Cyanidintoxikation, ggf. zusätzliche Gabe von Natriumthiosulfat) erforderlich sein. Bei bestehender Agitiertheit, Unruhe oder Alkoholentzugssyndrom ist die intravenöse Gabe des zentralen Sympatholytikums Clonidin (75–150 µg i.v. über 10 min) eine sinnvolle Möglichkeit (Vorsicht, bei älteren Patienten >65 Jahre ggf. niedrigere Dosierung wählen). Nicht empfohlen werden die sublinguale Applikation unretardierter CCB (wie z. B. Nifedipin) in Form von Tropfen, Phiolen o. Ä. wegen der nachweislich schlechten Steuerbarkeit, einer unter Umständen massiven reaktiven Sympathikusaktivierung und der Gefahr eines zu raschen und v. a. unkontrollierbaren Blutdruckabfalls mit der Folge zerebraler und kardialer Ischämien.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Mahfoud

Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, IMED Kirrberger Str. 1, 66421 Homburg/Saar, Deutschland
felix.mahfoud@uks.eu

Prof. Dr. R. Kreutz

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, und Berlin Institute of Health
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
reinhold.kreutz@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Mahfoud wird bei seinen wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen

Hochdruckliga und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB TRR 219) und hat Honorare für Vorträge und wissenschaftliche Beratung von Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Medtronic und Recor erhalten. M. Böhm erhielt Honorare für Studententätigkeiten und wissenschaftliche Beratung von Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cytokinetics, Medtronic, Servier und Vifor und wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt (SFB TRR 219). H. Schunkert erhielt Honorare für Vorträge und wissenschaftliche Beratung von Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb und Servier und wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die EU, das BMBF und die Fondation Leducq bei seinen wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt. J. Weil ist im Vorstand der DHL und erhielt Honorare von Medtronic, Novartis und Berlin Chemie. P. Trenkwalder ist stellvertretender Vorstandsvorsitzender der DHL und hat Honorare von Daiichi Sankyo und Servier erhalten. C.M. Bongarth erhielt Honorare für Vorträge und wissenschaftliche Beratung von Sanofi, Novartis, Biotronik, AstraZeneca, Zoll und Bayer. R. Bosch erhielt Studienunterstützung von Pfizer/BMS und Novartis sowie Vortragshonorare von Bayer, Daiichi Sankyo, Pfizer und Novartis. R.E. Schmieder hat Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von Ablative Solutions, Amgen, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie AG, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Hexal, Novartis, Novo Nordisk, Medtronic, Recor, ROX Medical, Servier, Vasopharm sowie das Universitätsklinikum Erlangen Forschungsunterstützung von Amgen, Boehringer Ingelheim, Novartis, Ablative Solutions, Medtronic, Roxmedical und Recor erhalten. C. Stellbrink erhielt Unterstützung zur Durchführung klinischer Studien von Medtronic, Novartis, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Sanofi, Bayer, Boehringer Ingelheim, zur Durchführung von Fortbildungen von Medtronic, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Bristol-Myers-Squibb, Daiichi Sankyo, AstraZeneca und für Beratertätigkeiten von Novartis, AstraZeneca. O. Vonend erhielt Honorare für Vorträge von Berlin-Chemie. R. Kreutz erhielt Honorare für Vorträge und wissenschaftliche Beratung von Bayer, Berlin-Chemie, Daiichi-Sankyo und Servier und wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft bei seinen wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J (2016) Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation* 134:441–450
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Abate KH, Akinemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Bärnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catalá-López F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH et al (2017) Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 317:165–182
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, De Backer G, Heagerty

Universitätsklinikum Heidelberg baut Herzzentrum der Zukunft

Moderne Herzmedizin ist interdisziplinär! Diesem bereits gelebten Anspruch will das Universitätsklinikum Heidelberg nun auch räumlich gerecht werden: Von 2020 an soll ein zukunftsweisendes Zentrum entstehen, das eine zentrale Anlaufstelle für Patienten mit Herzerkrankungen sein wird. Bauherr ist das Universitätsklinikum Heidelberg mit einem Eigenanteil von 100 Millionen Euro. Die Dietmar-Hopp-Stiftung unterstützt den Neubau mit weiteren 100 Millionen Euro.

„Die Herzmedizin entwickelt sich in allen Bereichen mit großer Dynamik, was in den letzten Jahren zu einer bemerkenswerten Ausweitung von Behandlungsmöglichkeiten geführt hat. Viele Therapien werden heute bereits in interdisziplinären Heartteams gemeinsam geplant und durchgeführt“, erläuterte Professor Dr. Hugo A. Katus, Sprecher des Herzzentrums am Universitätsklinikum Heidelberg. Im neuen Gebäude werde nun zusammengeführt, was zusammengehöre, und das betreffe alle Facetten der Herzmedizin – von der Notfall- und Intensivmedizin über die Bildgebung bis zu gemeinsamen Behandlungsstrategien bei angeborenen Herzfehlern, Erkrankungen der Herzklappen, Rhythmusstörungen und der Implantation elektrischer Unterstützungssysteme sowie bei der Herztransplantation.

Das neue Herzzentrum kann zudem noch mit einer weiteren Besonderheit aufwarten: Es wird modellhaft als vollständig digitales Krankenhaus entworfen und in einem angeschlossenen Forschungsinstitut, das zeitgleich neben dem Neubau des Herzzentrums errichtet wird, begleitet. Von den Möglichkeiten der Digitalisierung versprechen sich die Wissenschaftler weitere Fortschritte in der personalisierten Herzmedizin, denn schon heute werden in der Kardiologie umfassende Datenmengen aus molekularen Analysen verarbeitet.

Quelle: Universitätsklinikums Heidelberg, www.klinikum.uni-heidelberg.de

AM et al (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39:3021–3104

4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Burnier M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH et al (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34:2159–2219
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD, Wright JT (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 71:e127–e248
6. Tsioufis C, Thomopoulos C, Kreutz R (2018) Treatment Thresholds and Targets in Hypertension: Different Readings of the Same Evidence? *Hypertension* 71:966–968
7. Banegas JR, Ruilope LM, la de Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, la de Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodríguez-Artalejo F, Williams B (2018) Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 378:1509–1520
8. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K (2016) Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 387:957–967
9. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT (2015) A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 373:2103–2116
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A (2016) Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 34:613–622
11. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S (2017) Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 389:2226–2237
12. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG (2016) Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 388:2142–2152
13. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn E, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Weber M, Sliwa K, Williams B, Yusuf S (2018) Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120–140 mm Hg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J* 39:3105–3114
14. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS (2012) Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 59:1124–1131
15. http://www.dapi.de/fileadmin/media/files/pdfs/publikationen/DAPL_Fixkombinationen_Antihypertensiva_20181214.pdf
16. Engberink RHGO, Frenkel WJ, Van Den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, Van Den Born BJH (2015) Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 65:1033–1040
17. Roter Handbrief vom 17.10.2018. <https://akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2018/20181017.pdf>
18. Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L (2018) Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ* 363:k4209
19. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M et al (2017) Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 390:2160–2170
20. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, Basile J, Kirtane AJ, Wang Y, Lobo MD, Saxena M, Feys L, Rader F, Lurz P, Sayer J, Sapoval M, Levy T, Sanghvi K, Abraham J, Sharp ASP, Fisher ND, Bloch MJ, Reeve-Stoffer H, Coleman L, Mullin C, Mauri L (2018) Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 6736:1–11
21. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Tsioufis K, Tousoulis D, Choi JW, East C, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Pilcher G, Kario K, Aoki J, Batson B, Böhm M, Choi JW, Cohen DL, Dangas G, David S, Davies J, Devireddy CM, Kandzari D, Kario K, Lee DP, Lurz PC, Papademetriou V, Patel M et al (2018) Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 6736:1–10
22. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, Pathak A, Dimitriadis K, Kroon AA, Ott C, Scalise F, Mancia G, Tsioufis C (2018) European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens* 36:1
23. van den Born B-JH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, Mahfoud F, Amraoui F, Persu A, Kahan T, Agabiti Rosei E, de Simone G, Gosse P, Williams B (2018) ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/psy032>