

MEDIZINFORUM

Therapie der Hypertonie bei verschiedenen Patientenpopulationen

Neue Bewertung der europäischen Guidelines

Im Jahr 2009 wurden die 2007 erstellten Richtlinien zur Behandlung der Hypertonie überarbeitet (1, 2). Neue Erkenntnisse, die sie bestärkten oder eine Korrektur nötig machten, liegen vor für: die Beurteilung des subklinischen Organschadens für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, Behandlungsbeginn und Behandlungsart, die Medikamentenwahl sowie die Therapie bei verschiedenen Patientenpopulationen.

+ **En 2009, l'édition 2007 des lignes directrices établies pour le traitement de l'hypertension a été réexaminée (1, 2). De nouvelles découvertes, qui les favorisent ou rendent nécessaire une correction, sont disponibles, pour: l'évaluation des dommages aux organes pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, l'initiation du traitement et la manière du traitement, le choix des médicaments et la thérapie dans les différentes populations de patients**

Der Beginn der antihypertensiven Therapie ist abhängig von drei Faktoren. 1. Höhe des Blutdrucks, 2. Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren, 3. Vorliegen eines subklinischen Organschadens.

Es wird in den neuen Empfehlungen noch einmal die Wichtigkeit des Suchens nach einem subklinischen Endorganschaden betont. In den Empfehlungen von 2007 werden als Routineuntersuchungen die Bestimmung der Nierenfunktion (Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Mikroalbuminurie) und das Ableiten eines EKGs zur Bestimmung der linksventrikulären Hypertrophie empfohlen.

In jüngster Zeit sind Studien publiziert worden, welche den Wert der echokardiografisch bestimmten linksventrikulären Hypertrophie und die Bedeutung der Verdickung der Karotiswand, bestimmt im Karotisduplex, etabliert haben. Insgesamt sind die linksventrikuläre Hypertrophie, die Verdickung der Karotisintima und eine erhöhte arterielle Steifigkeit unabhängige Risikofaktoren. Ihr Einbezug als unabhängige Faktoren oder in Kombination mit den üblichen Risiko-Scores verbessert die Vorhersage des kardiovaskulären Risikos (3). Es wird deshalb angeraten, neben den Routineuntersuchungen beim hypertensiven Patienten auch die Echokardiografie und den vaskulären Ultraschall grosszügig einzusetzen.



Prof. Dr. med. Franz Eberli
Zürich

Das Vorliegen eines subklinischen Endorganschadens bringt den antihypertensiven Patienten in der Regel in eine Hochrisikogruppe und die antihypertensive Therapie muss dementsprechend früher und intensiver durchgeführt werden (Tab. 2).

Medikamentenwahl und Zielwerte

Grosse Metaanalysen haben gezeigt, dass die fünf Gruppen der antihypertensiven Medikamente sich nicht wesentlich unterscheiden in ihrer Fähigkeit den Blutdruck zu senken. Die europäischen Richtlinien empfehlen aber bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus keinen Betablocker einzusetzen. Da wenige Patienten mit einem antihypertensiven Medikament eine optimale Blutdruckkontrolle erreichen, wird empfohlen von Anfang an eine Kombinationstherapie einzusetzen. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorenblocker erreichen ihre beste Wirkung in Kombination mit einem Diuretikum und werden dem-

TAB. 1 Empfehlung bezüglich Kombinationstherapie	
RAS-Blocker plus Kalziumantagonist	RAS-Blocker plus Diuretikum
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Diabetes ▶ Metabolisches Syndrom ▶ Atherosklerose der Halsschlagader oder der Koronargefässe ▶ Stabile Angina Pectoris ▶ Gicht ▶ (normale Nierenfunktion, eGFR >60) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Herzinsuffizienz ▶ Volumenüberladung ▶ Kalziumantagonisten Unverträglichkeit ▶ Hyperkaliämie ▶ Patienten >80 Jahre ▶ (Proteinurie)
RAS: Renin-Angiotensin-System	

nach: Tschöpe (Praxis Update 2010, Deutschland)

TAB. 2 Empfehlungen für Therapiebeginn entsprechend Blutdruck, Risikofaktoren und subklinischen Organschäden

Blutdruck (mmHg)					
andere RF, subklinische Organschäden oder Erkrankungen	normal: SBP 120–129 oder DBP 80–84	hoch normal: SBP 130–139 oder DBP 85–89	HT Grad 1: SBP 140–159 oder DBP 90–99	HT Grad 2: SBP 160–179 oder DBP 100–109	HT Grad 3: SBP >180 oder DBP >110
keine anderen RF	keine Blutdruck- intervention	keine Blutdruck- intervention	Lifestyle-Änderungen für einige Monate; wenn BP nicht kontrolliert ist, me- dikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen für einige Monate; wenn BP nicht kontrolliert ist, me- dikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen + sofortige medikamentöse Therapie
1 bis 2 RF	Lifestyle-Änderungen	Lifestyle-Änderungen	Lifestyle-Änderungen für einige Wochen; wenn BP nicht kontrolliert ist, me- dikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen für einige Wochen; wenn BP nicht kontrolliert ist, me- dikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen + sofortige medikamentöse Therapie
> 3 RF, Metabolisches Syndrom, subklinische Organschäden	Lifestyle-Änderungen	Lifestyle-Änderungen + medikamentöse Therapie in Betracht ziehen	Lifestyle-Änderungen + medikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen + medikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen + sofortige medikamentöse Therapie
Diabetes	Lifestyle-Änderungen	Lifestyle-Änderungen + medikamentöse Therapie in Betracht ziehen			
Klinische manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankung	Lifestyle-Änderungen + sofortige medikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen + sofortige medikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen + sofortige medikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen + sofortige medikamentöse Therapie	Lifestyle-Änderungen + sofortige medikamentöse Therapie

RF: Risikofaktoren, SBP: systolischer Blutdruck, DBP: diastolischer Blutdruck, HAT: Hypertonie, BP: Blutdruck

■ unwesentliches Risiko ■ geringes Zusatzrisiko ■ mässiges Zusatzrisiko ■ hohes Zusatzrisiko ■ sehr hohes Zusatzrisiko

nach [2]

entsprechend häufig in dieser Kombination eingesetzt. In der AC-COMPLISH-Studie wurde diese Kombination mit der Kombination ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist verglichen (4).

Bei gleicher Blutdrucksenkung senkte die Kombination ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist die kardiovaskulären Ereignisse und den Tod besser als die Kombination ACE-Hemmer plus Diuretikum. Der nachgewiesene Überlebensvorteil ist bei Patienten, bei denen die GFR initial noch fast normal war, auch mit einer Nierenschutzfunktion verbunden (5). Dementsprechend ergeben sich folgende Empfehlungen für welche Patienten welche Kombinationstherapie am Besten geeignet ist (Tab. 1):

Daten zu einer Dreifachtherapie lagen bisher noch nicht vor. Es stellt sich die Frage, ob eine Dreifachtherapie nicht noch besser ist für das Erreichen eines normalen Blutdrucks. Diese Frage wurde in einer Studie von Calhoun et al. geprüft (6). Es wurde in einer grossen Kohorte mit mittelschwerer Hypertonie untersucht, ob unter einer Dreier-Fixkombination mit Valsartan/Thiazid/Amlodipin der Zielblutdruck signifikant eher erreicht wurde, als unter verschiedenen dualen Therapien. Bei einer Zweiertherapie wurde das Ziel in 40%, bei einer Dreifachtherapie bei 71% erreicht und die Verträglichkeit war sehr gut.

Die Leitlinien empfehlen, eine duale antihypertensive Therapie einzuleiten, sobald der Patient 20 mmHg vom Zielwert ent-

fernt ist. Wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, sollen aber die Risikofaktoren und subklinischen Organschäden in die Beurteilung einfließen.

Bezüglich der Zielwerte ist es zu einer differenzierten Betrachtung gekommen. Generell soll der Blutdruck auf <140/90 mmHg gesenkt werden. Die früheren Zielwerte bei Hochrisikopatienten von <130/80 mmHg werden folgendermassen relativiert: Die neuen Empfehlungen besagen, dass dieser Zielwert für Hochrisikopatienten wahrscheinlich weise sei, aber von keiner klinischen Evidenz aus Studien unterstützt werden kann. Zwar haben post hoc Analysen von grossen Studien gezeigt, dass der Wert der progressiven BD-Senkung bis auf 120/75 mmHg vorhanden ist, der Zusatznutzen des Absenkens von 140/90 mmHg auf dieses tiefere Niveau aber klein ist.

Kommentar: Die Wichtigkeit der Suche nach subklinischen Organschäden wird auch jüngere Patienten identifizieren, welche bei sonst fehlenden Risikofaktoren besonders von einer antihypertensiven Therapie profitieren. Die Abkehr von strikten und tiefen Zielwerten zeugt von der Erkenntnis, dass die Zielwerte arbiträr gewählt wurden. Die Abkehr von der Formel „the lower“, the better ist sehr zu begrüssen. Sie erleichtert die Therapie und trägt der Tatsache Rechnung, dass der grösste Nutzen durch das Senken der Blutdruckwerte <160 mmHg erreicht wird.

Therapie bei verschiedenen Patientenpopulationen

Ältere Patienten

Die antihypertensive Therapie bei älteren Patienten, d.h. Patienten über 80 Jahre, war bis anhin ohne gute Evidenz durchgeführt worden. Es verblieb eine Unsicherheit über deren Effektivität und insbesondere deren Sicherheit, weil die kleineren Studien, welche antihypertensive Therapie bei älteren Patienten untersucht haben, entweder keinen wesentlichen Nutzen oder eine erhöhte Mortalität ergaben (7). Einen Nutzen haben nur ältere Patienten gehabt, bei denen der Blutdruck auch unter Behandlung über 140 mmHg blieb. Dementsprechend haben weder die bisherigen europäischen, noch die amerikanischen oder englischen Guidelines eine Empfehlung für die Behandlung älterer Patienten mit einer Hypertonie abgegeben. Nun ist in der Zwischenzeit eine grosse Studie bei dieser Patientenpopulation (>80-jährig) durchgeführt worden. In der HYVET Studie wurden 3.845 Patienten, die einen Blutdruck von >160 mmHg (im Mittel 173 mmHg) hatten, randomisiert zu dem Diuretikum Indapamid (Fludex®) (1,5 mg täglich) und wenn nötig dem ACE-Hemmer Perindopril (Coversum®) (2 und 4 mg täglich) versus Placebo (8). Der Zielwert entsprechend dem Protokoll war <150/90 mmHg. Im Mittel wurde der Blutdruck dann aber auf 141/78 mmHg in der behandelten Gruppe und auf 161/84 mmHg in der Placebogruppe gesenkt. Wegen den vorteilhaften Effekten der Blutdrucksenkung wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Die moderate Blutdrucksenkung in dieser alten Patientenpopulation resultierte in einer nicht signifikanten 30%igen Reduktion der Schlaganfallrate. Signifikant reduziert um 64% wurde das Auftreten einer Herzinsuffizienz und wichtig, die Gesamtmortalität nahm um 21% ab.

Aufgrund dieser Studie empfehlen die neuen Richtlinien die antihypertensive Therapie auch bei Patienten über 80 Jahren. Allerdings wurden in die HYVET Studie nur Patienten ohne vorausgehende kardiovaskuläre Erkrankungen und solche in guter physischer und mentaler Verfassung eingeschlossen. Gebrechliche Patienten wurden bewusst ausgeschlossen.

Kommentar: Damit besteht nun die Evidenz, dass auch über 80-jährige Patienten mit einem Blutdruck über 160 mmHg von einer Behandlung profitieren. Allerdings gelten andere Zielwerte (<150/90 mmHg) und die Behandlung soll nur bei Patienten ohne schwere Komorbiditäten und mit guter mentaler Verfassung begonnen werden.

Diabetes mellitus

Diabetische Patienten sind Hochrisikopatienten und die Hypertonie führt in einem sehr hohen Anteil frühzeitig zu Nierenschäden. Eine optimale antihypertensive Therapie ist daher sehr wichtig. Dementsprechend galt bis anhin ein Zielwert von <130/80 mmHg. Diese Zielwerte basiert nicht auf guter klinischer Evidenz. Ebenso wenig gab es Untersuchungen, welche einen Nutzen für den Beginn einer antihypertensiven Therapie schon bei hochnormalem Blutdruck bei Diabetikern gezeigt hätte. Die neuen ESC Empfehlungen (2) tragen dem Rechnung und empfehlen die Aufnahme einer antihypertensiven Therapie beim Diabetiker bei Blutdruckwerten >140/90 mmHg. In der ADVANCE-Studie haben aber auch normotensive Diabetiker von einer Therapie profitiert, indem durch die Therapie die Mikroalbuminurie und die Proteinurie reduziert werden konnten (9). Deshalb kann beim Vorliegen einer Mikroalbuminurie und einer Proteinurie der Beginn einer antihypertensi-

ven Therapie auch bei hochnormalen Blutdruckwerten beim Diabetiker erwogen werden. Obwohl alle Klassen der antihypertensiven Medikamente beim Diabetiker eingesetzt werden können, empfiehlt es sich, wegen der Nierenprotektion einen ACE-Hemmer bei allen Patienten einzusetzen.

Ob beim Typ 2 Diabetiker eine Senkung des Blutdrucks unter 120 mmHg versus unter 140 mmHg mit der Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse einhergeht, wurde in der ACCOR-BP Studie untersucht (10). Nach 4,7 Jahren Beobachtung ergab sich kein Unterschied im primären Endpunkt, welcher eine Kombination von nicht tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod war. Hingegen waren die Nebenwirkungen (Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmie, Hypokaliämie, verringerte GFR) der antihypertensiven Therapie erhöht in der intensiv behandelten Gruppe.

Die ACCORD Studie kann die Frage nicht beantworten, welches der ideale BD-Wert für den Typ 2 Diabetiker ist. Es muss allerdings gesagt werden, dass in allen Studien bei Diabetikern der erreichte Blutdruck unter Therapie >130/80 mmHg lag. Es gibt also keine guten Hinweise, dass ein Absenken des Blutdrucks unter diesen Wert beim Diabetiker einen Vorteil bringt.

In der zweiten wichtigen Studie, der noch nicht publizierten INVEST-Studie, wurde eine ähnliche Fragestellung bei Diabetikern mit stabiler koronarer Herzerkrankung untersucht. Überraschenderweise war eine Blutdruck-Einstellung von Werten unter 130/80 mmHg nicht mit einem Überlebensvorteil, sondern sogar teilweise mit einer Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse verbunden.

Kommentar: Das Absenken der Blutdruckwerte unter 130/80 mmHg beim Patienten mit Diabetes ist nicht mit einem Vorteil verbunden. Im Gegenteil resultieren damit vermehrt Nebenwirkungen beim diabetischen Patienten und beim Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Niereninsuffizienz

Hypertonie und Niereninsuffizienz stehen in einer engen Wechselwirkung. Zum einen verursachen insbesondere glomeruläre Nierenerkrankungen eine Hypertonie, zum anderen verstärkt die Hypertonie die Niereninsuffizienz. Die Progression der Niereninsuffizienz kann gebremst werden, wenn die antihypertensive Therapie auch eine Abnahme der Albuminurie und der Proteinurie bewirkt. Die antihypertensive Therapie bei Niereninsuffizienz verfolgt daher dieses doppelte Ziel. Dies wurde in der kürzlich durchgeführten ADVANCE-Studie bei diabetischer Nephropathie wiederum gefunden. Das Ausmass der Albuminurie und der Proteinurie war direkt korreliert mit dem Auftreten von mikro- und makrovaskulären Schäden (11). Deshalb empfehlen die Guidelines bis anhin bei Niereninsuffizienz einen Zielwert von <130/80 mmHg, und wenn eine Proteinurie von >1g pro Tag besteht, unter 125/75 mmHg zu senken.

Am Vorteilhaftesten zur Erreichung der Zielwerte und der Verminderung der Albuminurie hat sich dabei die Hemmung des RAS-Systems durch ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorenblocker erwiesen. In der DETAIL Studie zeigten sich Substanzgruppen (in diesem Fall Enalapril und Telmisartan) gleich wirksam (12). Bis jetzt galten zudem die Diuretika wegen der vermuteten Wasser- und Salzretention bei der Niereninsuffizienz als besonders hilfreiche Antihypertensiva. Überraschenderweise hat die ACCOMPLISH-Studie nun gezeigt, dass die Kombination ACE-Hemmer plus Diuretikum (Benazepril und Hydrochlorthiazid) der Kombi-

nationstherapie ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist (Benazepril und Amlodipin) unterlegen war (5). Die kardiovaskulären Ereignisse und insbesondere die Verschlechterung der Nierenfunktion (Anstieg des Kreatinins, Dialysepflichtigkeit etc.) wurden durch die Kombination ACE-Hemmer plus Kalziumantagonist besser gesenkt.

Bezüglich der arbiträr festgelegten Zielwerte sind in der jüngsten Zeit zwei Arbeiten erschienen, die wie beim Diabetiker eine gewisse Korrektur erbringen. In der ONTARGET-Studie wurde mit einer Kombination des ACE-Hemmers Ramipril und des Angiotensin-Rezeptorenblockers Telmisartan zwar eine bessere Reduktion des Blutdrucks und Reduktion der Proteinurie erreicht, aber dies führte nicht zu einer Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte und resultierte in einer beunruhigenden Zunahme des Kreatininanstiegs und der Zahl an akuter Dialyse (13). Soeben ist die Studie der AASK-Forschungsgruppe veröffentlicht worden, welche untersuchte, ob eine intensive antihypertensive Therapie mit tieferen Zielwerten einen Effekt auf die Langzeitprognose von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hat (14). In dieser Studie wurden 1.094 Patienten in einer ersten Phase in zwei Gruppen mit intensiver Therapie vs. Standardtherapie eingeteilt. Nach Abschluss der Studie wurden die Patienten in einer Kohortenstudie weiterverfolgt. Während der Studie war der Blutdruck 130/78 vs. 141/86 mmHg, während der Kohortenphase war der Unterschied kleiner (131/78 vs. 134/78 mmHg). Die intensive Therapie führte zu keiner Verbesserung der Progression der Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen oder Verhinderung von Todesfällen. Nur bei Patienten mit einer starken Proteinurie (Protein/Kreatinin Ratio >0,22) zeigte sich ein günstiger Effekt der intensiven Therapie für den Erhalt der Nierenfunktion.

Kommentar: Auch bei Patienten mit einer Hypertonie und Niereninsuffizienz scheint ein Absenken des Blutdrucks unter 140/90 mmHg keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen. Nur bei Vorliegen einer Proteinurie ist der Zielwert von 130/80 mmHg wahrscheinlich mit einem günstigen Effekt auf die Progression der Niereninsuffizienz verbunden.

Prof. Dr. med. Franz Eberli

Facharzt FMH für Kardiologie u. Innere Medizin
 Chefarzt Kardiologie Stadtspital Triemli,
 Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich
 franz.eberli@triemli.stzh.ch

+ **Literatur**

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Suche nach klinischen Endorganschäden ist wichtig
- ◆ Zur Verbesserung der Vorhersage des kardiovaskulären Risikos soll neben den Routineuntersuchungen auch die Echokardiographie und der vaskuläre Ultraschall grosszügig eingesetzt werden
- ◆ Der Einsatz einer Kombinationstherapie von Anfang an wird empfohlen
- ◆ Bezüglich Zielwerte ist eine differenzierte Betrachtung notwendig
- ◆ Bei Diabetikern bringt die Absenkung des Blutdrucks unter 130/80mmHg keinen zusätzlichen Nutzen

Literatur:

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007 Jun;28(12):1462-536
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009 Nov;27(11):2121-58.
3. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Petersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *EUR Heart J Apr*;31(7):883-91.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008 Dez 4;359(23):2417-28.
5. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiocascular event (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Apr 3*;375(9721):1173-81.
6. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009 Jul;54(1):32-9.
7. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trial. *INDIANA Group. Lancet* 1999 Mar 6;353(9155):793-6.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 May 1;358(18):1887-98.
9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007 Sep 8;370(9590):829-40.
10. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* Apr 29; 362(17):1575-85.
11. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009 Aug;20(8):1813-21.
12. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004 Nov 4;351(19):1952-61.
13. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008 Aug 16;372(9638):547-53.