

Journal für
Hyper

Austria

Österreichische Zeitschrift für

Blutdruck
Ziel



Cenipres®

1 Tablette

24h-Wirkung



Gebro Pharma



Tablettenabbildung M 1:1

ESC/ESH Guidelines 2018

- **Die Guidelines zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie empfehlen bereits initial eine fixe Zweifach-Kombinationstherapie zu verwenden¹**
- **ACE-Inhibitor und Kalziumkanalblocker: eine stoffwechselneutrale Kombination für potente Blutdrucksenkung^{2, 3}**



Cenipres®

**1 Tablette
24h-Wirkung**

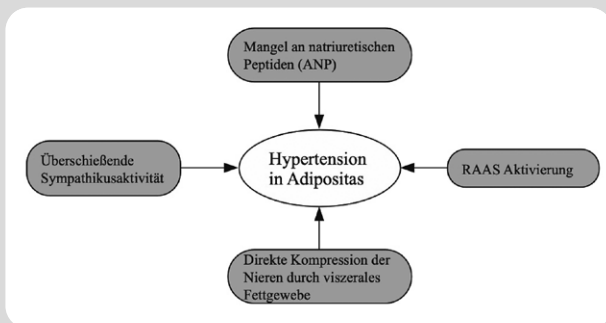
Fachkurzinformation siehe Seite 39

- (1) Williams B et al., Eur Heart J 2018; 39(33):3021–3104
(2) De la Sierra A et al.; J Hum Hypertens 2004;18(3):21–222
(3) Ratto E et al.; J Am Soc Nephrol 2006; 17(4):120–122

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen



Arterieller Hypertonus und Adipositas

M. Kolland, A. Kirsch

RUBRIKEN

Hypertension News-Screen

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Medizintechnik

Pharma-News

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



www.hochdruckliga.at

www.kup.at/hypertonie

Indexed in EMBASE/Scopus



Verliebt, verlobt,...

FIXKOMBINATIONEN FÖRDERN
DIE THERAPIETREUE



LisAm[®]

CandAm[®]

Ramipril/Amlodipin Genericon

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon

SimEz[®]

Rosamib[®]

GENERICON

Fachkurzinformation siehe Seite 50, 53, 54, 55, 56

40 Editorial

T. Weber

41 Arterieller Hypertonus und Adipositas

M. Kolland, A. Kirsch

Rubriken

45 Hypertension News-Screen

54 Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

55 Medizintechnik

56 Pharma-News

57 Hinweise für Autoren

Titelbild: Faktoren für Hypertonie bei Adipositas – „Take Home Grafik.“ Aus M. Kolland, A. Kirsch, Arterieller Hypertonus und Adipositas. Abb. 4, S. 43.

Fachkurzinformation zur Titelflappe

Cenipres 10 mg/20 mg Tabletten. Zusammensetzung: 10 mg Enalaprilmaleat, 20 mg Nitrendipin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette Cenipres 10 mg/20 mg enthält 63,58 mg Laktose-Monohydrat. **Hilfsstoffe:** Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** – Cenipres darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: – bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einem der sonstigen Bestandteile – bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem – Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft – bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall – bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere) – bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten – bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. – Die gleichzeitige Anwendung von Cenipres mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer und Kalziumkanalblocker. ATC-Code: C09BB06 **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Green Box. **Zulassungsinhaber:** FERRER INTERNACIONAL S.A., Gran Via de Carlos III, 94, 08028 – Barcelona (Spanien). **Stand der Information:** Februar 2016

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Impressum

**Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Hypertensiologie**

www.hochdruckliga.at

Editor in Chief:

PD Dr. Thomas Weber
Klinikum Wels-Grieskirchen
A-4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb, Herausgeber:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/hypertonie

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei
und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



Doz. Dr. Thomas Weber

Liebe Leserinnen und Leser!

In diesem Heft finden Sie einen schönen Übersichtsartikel von **Michael Kolland** und **Alexander Kirsch** aus Graz zum Zusammenhang zwischen Adipositas und Bluthochdruck, wobei besonders auf die Pathophysiologie und auf therapeutische Aspekte eingegangen wird.

Weiters haben **Johann Auer**, **Christian Koppelstätter**, **Sabine Horn**, **Sabine Perl**, **David Zweiker** und **Robert Zweiker** aktuelle Studien aus der Hypertensiologie kritisch gelesen und kommentiert.

Den Abschluss bildet eine schon im Frühling online veröffentlichte Stellungnahme der ÖGH zur Einnahme von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern während der Corona-Pandemie. Die Stellungnahme wurde mittlerweile durch einige Studien bestätigt und ist unverändert gültig. Sie hat durch die gerade bestehende zweite Welle leider wieder an Aktualität gewonnen.

Aufgrund der Pandemie können derzeit leider keine Kurse im Rahmen der Ausbildung für das Hochdruckdiplom der ÖGH abgehalten werden. Wir freuen uns dennoch über das bestehende Interesse. Eine Wiederaufnahme der Kurse nach Abklingen der Pandemie ist fix geplant. Sie finden weitere Informationen sowie die neue Diplomordnung auf unserer Homepage (www.hochdruckliga.at).

Ich wünsche Ihnen trotz der herausfordernden Zeiten eine spannende und anregende Lektüre!

Ihr
Thomas Weber

Editorial Board 2020:

Editor in Chief: Priv.-Doz. Dr. Thomas Weber, Wels

Associate Editor: Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany, Wien, Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Braunau

Doz. Dr. Wolfgang Dichtl, Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, Wels
Univ.-Prof. Dr. Peter Fitscha, Wien
Dr. Bernd Fürthauer, Maishofen
Univ.-Prof. Dr. Robert Gasser, PhD, Graz
CA Dr. Peter Grüner, Salzburg
Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Hirschl, MSc, Zwettl
Dr. Katharina Hohenstein-Scheibenecker, Wien
Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn, Graz
Dr. Christian Koppelstätter, PhD, Innsbruck
Prof. Dr. Karl Lhotta, Feldkirch
Univ.-Prof. Dr. Dieter Magometschnigg, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gert Johann Mayer, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans Joachim Nesser, Linz

Dr. Paul Pavsek, Wien
PD Dr. Sabine Perl, Graz
Univ.-Prof. Dr. Max Pichler, Salzburg
Univ.-Doz. Dr. Friedrich C. Prischl, Wels
Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder, Wien
Dr. Miklos Rohla, Wien
Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Graz
Univ.-Prof. Dr. Falko Skrabal, Graz
Univ.-Doz. Dr. Kurt Stoschitzky, Graz
Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger, Wien
Priv.-Doz. Dr. Thomas Weiss, PhD, Wien
Prim. Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel, Zell am See
Ao. Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Graz

Arterieller Hypertonus und Adipositas

M. Kolland, A. Kirsch

Kurzfassung: Adipositas wird als wichtigster Faktor in der Pathogenese der primären, also idiopathischen, arteriellen Hypertonie angesehen. Hier scheint ganz besonders eine Zunahme der Masse an viszeralem Fett von Bedeutung zu sein, was vor allem über renale Mechanismen eine Erhöhung des Blutdrucks hervorruft: Eine direkte Kompression der Nieren durch viszerale Fettgewebe, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie eine überschießende Aktivität des Sympathikus spielen hier bedeutsame Rollen.

Eine Gewichtsabnahme stellt eine der effektivsten Maßnahmen zur Blutdruckreduktion dar.

Schlüsselwörter: Bluthochdruck, Adipositas, Gewichtsabnahme, autonomes Nervensystem, RAAS

Abstract: Arterial hypertension and obesity. The close association of visceral obesity and arterial hypertension is well established. Obesity is regarded as the primary causal agent in primary, i.e. idiopathic arterial hypertension.

The accumulation of excessive visceral fat mass ultimately compresses the kidneys and lead to impaired sodium handling by the kidneys, an overshooting activation of the RAAS and the sympathetic nervous system and thus elevate arterial blood pressure.

There is good data available that weight loss effectively reduces arterial hypertension. **J Hypertonie 2020; 24 (2): 41–4.**

Keywords: Hypertension, obesity, weight reduction, autonomic nervous system, RAAS

■ Einleitung

Die Adipositas und ihre Folgeerkrankungen befinden sich weltweit im Steigen. Seit dem Jahr 1975 hat sich die weltweite Prävalenz annähernd verdreifacht: Ca. 1,9 Milliarden Menschen sind übergewichtig oder adipös [1], definiert als ein Body Mass Index (BMI) für Erwachsene zwischen 25–29 kg/m² beziehungsweise > 30 kg/m² [2], wobei besonders der hohe Anteil an adipösen Kindern und Jugendlichen in vielen Ländern alarmierend ist [1].

Eine der vordergründigen Folgen viszeraler Adipositas ist eine erhöhte Prävalenz von arteriellem Hypertonus mit kardialen, renalen und metabolischen Konsequenzen. Epidemiologische Daten aus diversen Studien zeigen eine nahezu lineare Korrelation von BMI auf der einen und systolischem und diastolischem Blutdruck auf der anderen Seite [3, 4]. Daten aus der Framingham Heart Studie suggerieren, dass bis zu 80 % der essentiellen Hypertonie bei Männern und 65 % bei Frauen auf exzessives Körpergewicht zurückzuführen sind [5], wobei ein BMI < 25 kg/m² in der Primärprävention der arteriellen Hypertonie effizient ist und eine Gewichtsabnahme bei nahezu allen hypertensiven Patienten auch zu einer Reduktion des Blutdrucks führt [6, 7]. Der Adipositas kommt somit neben anderen traditionellen Risikofaktoren (siehe Abb. 1) eine entscheidende Rolle zu.

Nichtsdestotrotz sind nicht alle adipösen Patienten auch hypertensiv, jedoch gilt es festzuhalten, dass eine Gewichtszunahme die Verteilungskurve des arteriellen Blutdrucks in Richtung Hochdruck verschiebt. Hier soll nun auf die

neurohumoralen und renalen Mechanismen dieses Zusammenhangs eingegangen werden.

Ein Überblick über die hierfür relevanten Pathomechanismen, welche hier kurz erläutert werden sollen, findet sich in Abbildung 2.

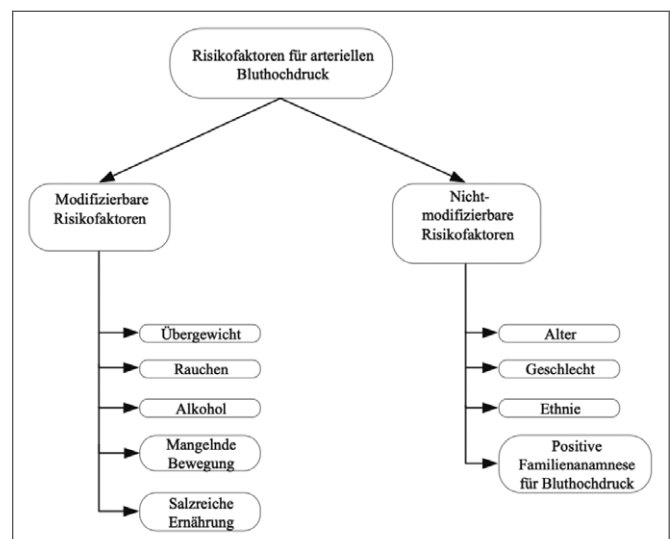


Abbildung 1: Klassische Risikofaktoren für arteriellen Bluthochdruck

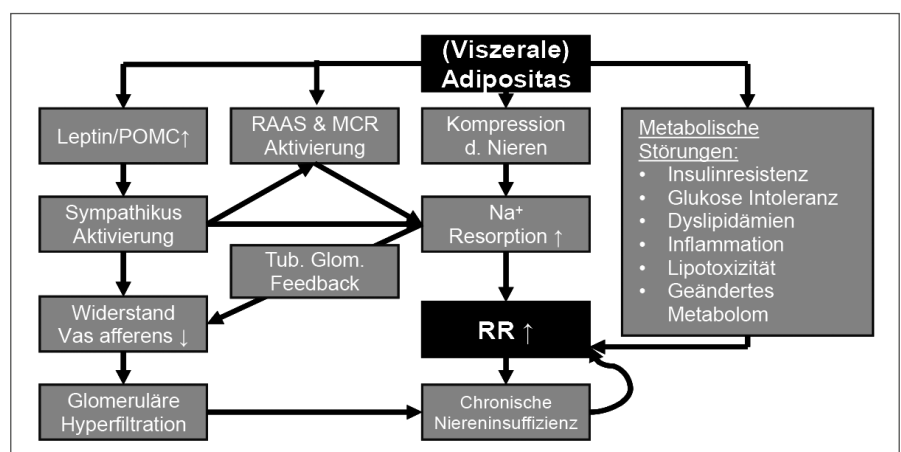


Abbildung 2: Schematische Abbildung der pathogenetischen Mechanismen bei Adipositas-assoziiertem arteriellem Hypertonus (mod. nach [8]). POMC – Proopiomelanocortin; RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; MCR – Mineralkortikoidrezeptor

Eingelangt am: 05.11.2019, angenommen nach Überarbeitung am: 19.10.2020

Aus der Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Dr. Alexander Kirsch, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: alexander.kirsch@medunigraz.at

■ Häodynamische und renale Mechanismen

Bei Adipositas kommt es zu einer Expansion des extrazellulären Volumens und zu einer Zunahme des Blutflusses in vielen Geweben, in weiterer Folge zu erhöhtem venösen Rückfluss und damit auch zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens, was zu Lasten der Blutflussreserve geht [8]. Weiters benötigen adipöse Individuen einen höheren arteriellen Druck, um eine ausgeglichene Natriumbilanz aufrecht zu erhalten; sie leiden also unter einer gestörten Druckdiurese, was auf mehreren Mechanismen beruht:

- Kompression der Nieren durch exzessives, viszerale und retroperitoneales Fettgewebe,
- Aktivierung des RAAS mit teils Aldosteron-unabhängiger Aktivierung von Mineralokortikoidrezeptoren sowie
- Aktivierung des sympathischen Vegetativums.

Weiters spielt noch ein relativer Mangel an natriuretischen Peptiden eine Rolle: Adipöse hypertensive Männer haben im Vergleich zu normalgewichtigen normotensiven Männern bei höherer Natriumaufnahme niedrigere ANP-Spiegel [9].

Kompression der Nieren durch retroperitoneales Fett

Retroperitoneales Fett führt über eine Erhöhung des renalen intraparenchymatösen Drucks zu einer Erhöhung des Blutdrucks [8]. In der Framingham Heart Study waren Patienten mit sogenannten Fettnieren – einer Akkumulation von Fett im Sinus renalis, dargestellt in computertomografischer Bildgebung – auch nach Adjustierung für BMI und viszeralen Fettgehalt im Vergleich zu Patienten ohne Fettnieren mit doppelter Wahrscheinlichkeit hypertensiv [10]. Außerdem stellt intrarenales Fett einen proinflammatorischen Stimulus dar, was in weiterer Folge zu Matrixexpansion führt und den intrarenalen Druck noch weiter erhöht [11, 12].

Im Allgemeinen stellt exzessives viszerale Fett ein metabolisches Toxin dar, dessen negative Eigenschaften die pure Zunahme an Körpergewicht bei weitem übertreffen. Dies wird gut anhand einer älteren, jedoch eindrucksvollen Studie illustriert, bei der adipöse Patienten im Rahmen einer Gastric-banding-Operation in zwei Gruppen randomisiert wurden: Bei der einen Gruppe wurde im Rahmen der Operation auch das im großen Netz gelegene viszerale Körperfett (< 1 % des Körpergewichts) entfernt, während die Vergleichsgruppe nach Standard operiert wurde. Bei der omentektomierten Gruppe zeigte sich bei nahezu gleicher postoperativer Gewichtsabnahme eine deutliche Verbesserung metabolischer Parameter [13].

RAAS-Aktivierung bei Adipositas

Adipöse Patienten zeigen häufig erhöhte Renin/ACE-Aktivität und Angiotensin-II-Spiegel, trotz Natriumretention, extrazellulärer Volumenexpansion und Hypertonie [14]. Angiotensin II als Endstrecke der RAAS-Aktivierung scheint hier eine bedeutende Rolle zu spielen und experimentelle Daten zeigen, dass RAAS-Blocker bei adipösen Ratten die Volumenexpansion, Natriumretention und Hypertonie mildern [15]. Hierzu passend zeigten kleinere klinische Studien, dass RAAS-Blocker bei adipösen Patienten zu einer effektiven Blutdrucksenkung führen [16–18], wobei es keine guten Daten zu eventuell unter-

schiedlichem Ansprechen von über- und normalgewichtigen Patienten auf RAAS-Blocker gibt. Ein Gewichtsverlust führt weiters möglicherweise über eine Verminderung der Plasma-Angiotensinogen-, Renin- und Aldosteron-Spiegel zu einer Reduktion des Blutdrucks [19].

Ähnlich verhält es sich auch mit Aldosteron: Die Verabreichung von Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten bei therapieresistenten adipösen Hypertonikern führt zu einer ausgesprochen guten Response, mit besonders hoher Effektivität in Patienten mit niedrigen Plasma-Renin-Spiegeln, beziehungsweise hoher Aldosteron-Renin-Ratio, welche die Hypothese einer primären Natriumretention und konsekutiven Volumenexpansion als wichtigen Stimulus in diesem Patientengut unterstützt [20, 21]. Die PATHWAY-2-Studie suggeriert dabei eine ähnlich gute Blutdruckkontrolle mit Amilorid im Vergleich zu Spironolacton [21].

Das autonome Nervensystem bei Adipositas

Im Allgemeinen führt Adipositas zu einem verminderten Parasympathikotonus sowie zu einer Zunahme des Sympathikotonus, dies in weiterer Folge zu höherer Herzfrequenz, verringerter Herzfrequenzvariabilität und Barorezeptorsensitivität und letzten Endes zu arteriellem Hypertonus [22–24]. Die Aktivierung des Sympathikus spielt sich vor allem in der Niere und im Muskelgewebe ab und ist üblicherweise nicht so stark ausgeprägt, dass es zu einem verringerten Blutfluss in diesen Geweben kommt. Jedoch kommt es zu einer zusätzlichen Renin-Ausschüttung mit Natriumretention und damit zu einer weiteren Fixierung der arteriellen Hypertonie [3, 11].

Es gibt einige Faktoren, die das Ausmaß dieser Sympathikusaktivierung beeinflussen: So führt beispielsweise aus unklaren Gründen viszerale Fett im Vergleich zu subkutanem Fett zu einer deutlich stärkeren Anregung des Sympathikus [25]. Die Beobachtung dieser starken renalen Sympathikusaktivierung stellt auch die Grundlage der interventionellen renalen Denervierung bei therapieresistenten Hypertonikern dar, was zwar zu einer deutlichen Verbesserung der Natriumretention führt, jedoch in klinischen Studien bekanntermaßen ambivalente Ergebnisse brachte [23, 26, 27].

Warum es bei Adipositas zu dieser vegetativen Dysregulation kommt, beruht wohl auf einer Reihe von Faktoren, wobei (a) verringerte Sensitivität von Barorezeptoren, (b) die Aktivierung von Chemorezeptoren durch Hypoxie im Rahmen von Schlafapnoe, (c) Hyperinsulinämie, (d) Angiotensin II, (e) Zytokinfreisetzung durch Adipozyten (Leptin, TNF α und Interleukin-6) und (f) der Proopiomelanocortin- (POMC-) Signalweg im ZNS eine Rolle spielen.

Leptin, Leptinresistenz, überschießende Sympathikus-Aktivität und Hypertonus (Abb. 3)

Leptin ist ein hauptsächlich in Adipozyten synthetisiertes Proteohormon, welches einen Appetit-zügelnden Effekt hat [28, 29]. Bei adipösen Patienten finden sich zumeist chronisch erhöhte Leptinspiegel, die Patienten leiden analog zur Insulinresistenz an einer Leptinresistenz. Während akute Leptininfusionen keine Erhöhung des Blutdrucks bewirken, so führt chronische Hyperleptinämie doch zu Hypertonie [30]. Dieser Effekt ist im experimentellen Setting durch gleichzeitige Gabe

von α - und β -Blockern zu verhindern, was nahelegt, dass auch dies auf einer Aktivierung des vegetativen Nervensystems beruht [31].

Chronische Nierenkrankheit, Adipositas und Hypertonus

Der Zusammenhang zwischen chronischer Niereninsuffizienz (CKD) und Adipositas wird offensichtlich, wenn man die enge Assoziation zwischen Adipositas auf der einen und Typ-II-Diabetes und arteriellem Hypertonus auf der anderen Seite bedenkt: Mehr als 50 % aller Fälle von dialysepflichtiger Niereninsuffizienz erklären sich durch hypertensive und diabetische Nephropathien [22]. Bereits bevor klinische Zeichen einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate auftreten, finden sich Albuminurie und Proteinurie, interstitielle Fibrose und Glomerulomegalie, als Zeichen der glomerulären Hyperfiltration [32]. Mit weiter fortschreitender CKD wird die Behandlung arterieller Hypertonie außerdem zunehmend herausfordernd und Therapieresistenz häufiger.

■ Therapeutische Möglichkeiten der Adipositas

Nach den europäischen Leitlinien des Managements der Adipositas von Erwachsenen sollte nach der Determinierung des Grades der Adipositas neben einer Ursachenanalyse mit Fragen zu Lebensstil, Begleiterkrankungen wie beispielsweise Depressionen oder Schlafapnoesynndrome, aber auch Evaluierung von Stress als möglicher Kofaktor, der Fokus auf Motivation zur Gewichtsveränderung und Zielsetzung eines realistischen und individuellen Zielgewichts gelegt werden. Dabei wird initial ein Gewichtsverlust von 0,5 bis 1,0 kg / Woche empfohlen, der erstrangig durch Ernährungsumstellung mit Verminderung der Energiezufuhr um 500–1000 kcal pro Tag sowie körperliche Aktivität von mindestens 150 Minuten moderaten Ausdauersports pro Woche erreicht werden soll. Erst bei Versagen dieser konservativen Therapiemaßnahmen wird auf weiterführende Maßnahmen wie Pharmakotherapie und bariatrische Chirurgie (bei BMI > 40 kg/m²) hingewiesen, wobei Kontraindikationen und Nebenwirkungen keinesfalls ignoriert werden dürfen. Orlistat, mit einem positiven Effekt sowohl auf das Körpergewicht als auch Senkung des Blutdrucks, stellt dabei einen möglichen pharmakologischen Ansatz dar [33].

Obwohl Lebensstilinterventionen primär oft einen positiven Effekt auf die Gewichtskontrolle zeigen, bleibt ein langfristiger Gewichtsverlust meist aus. Bariatrische Eingriffe scheinen dabei eine dauerhafte Auswirkung zu zeigen [34], möglicherweise aufgrund anhaltend niedrigerer Leptin-Spiegel und Sympathikusinhibition [35], welche Effekte sich wiederum in niedrigeren Blutdruckwerten widerspiegeln und auch zu einer deutlichen Reduktion

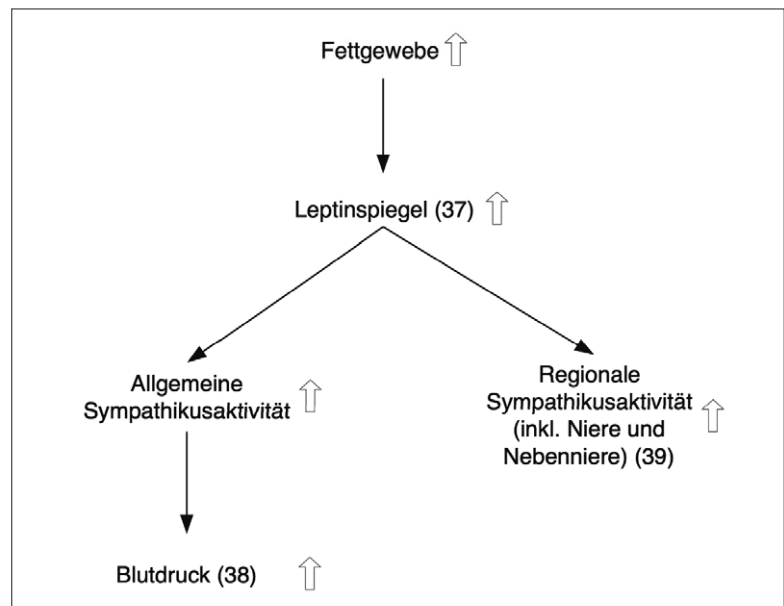


Abbildung 3: Systemische Auswirkungen von erhöhten Leptinspiegeln (erstellt nach [38–40])

der kardiovaskulären Mortalität führen [36]. Gewichtsverlust von 2 bis 4 kg sind assoziiert mit einer Senkung des systolischen Blutdrucks von 3 bis 8 mmHg, allerdings fehlen hierzu Langzeitdaten [37].

■ Zusammenfassung

Der kausale Zusammenhang zwischen Adipositas und arteriellem Hypertonus ist unbestritten. Obwohl es sich – auch wegen der zunehmenden „Adipositas-Epidemie“ – um ein intensiv beforschtes Feld handelt, sind einige Aspekte dieser Pathophysiologie immer noch unvollständig aufgeklärt. Es steht jedoch außer Frage, dass Störungen der Druckdiurese durch externe Kompression der Nieren durch exzessives viszerale Fett, sowie eine Aktivierung des Sympathikus und des RAAS eine maßgebliche Rolle spielen (Abbildung 4).

■ Interessenkonflikt

Keiner.

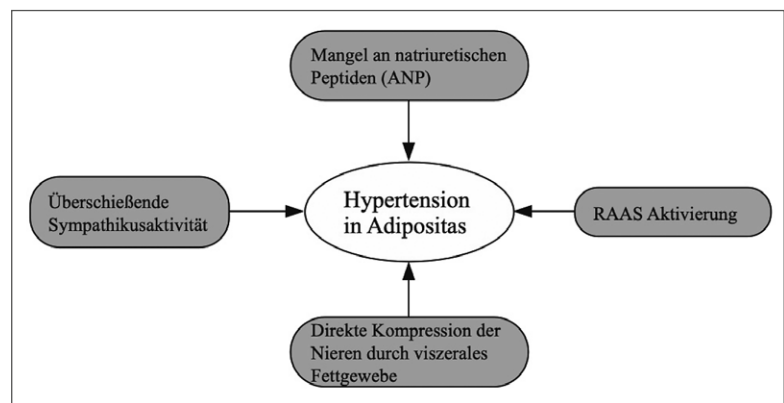


Abbildung 4: Faktoren für Hypertonie bei Adipositas – „Take Home Grafik“

Dr. med. Alexander Kirsch, PhD



Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
Klinische Abteilung für Nephrologie

Dr. med. Michael Kolland



Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
Klinische Abteilung für Nephrologie

Literatur:

- WHO. Obesity and overweight. [n.d.] Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 2000; 894: i–xii, 1–253.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625–33.
- Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens* 1994; 12: 1433–7.
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prevent Med* 1987; 16: 235–51.
- Jones DW, Miller ME, Wofford MR et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1175–80.
- Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1–11.
- Hall JE, Carmo JM do, Silva AA da, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation Res* 2015; 116: 991–1006.
- Asferg CL, Nielsen SJ, Andersen UB et al. Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension* 2013; 62: 147–53.
- Foster MC, Hwang S-J, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011; 58: 784–90.
- Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002; 324: 127–37.
- Alonso-Garcia M, Dwyer TM, Herrera GA, Hall JE. Increased hyaluronic acid in the inner renal medulla of obese dogs. *Hypertension* 1995; 25: 888–92.
- Thörne A, Lönnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Rel Metabol Dis* 2002; 26: 193–9.
- Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med (Bln)* 2001; 79: 21–9.
- Alonso-Garcia M, Brands MW, Zappe DH, Hall JE. Hypertension in obese Zucker rats. Role of angiotensin II and adrenergic activity. *Hypertension* 1996; 28: 1047–54.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761–9.
- Reisin E, Weir MR, Falkner B, Hutchinson HG, Anzalone DA, Tuck ML. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension* 1997; 30: 140–5.
- Dorresteyn JAN, Schrover IM, Visseren FLJ et al. Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Hypertension* 2013; 31: 393–403.
- Engeli S, Böhnke J, Gorzelnik K et al. Weight Loss and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Hypertension* 2005; 45: 356–62.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059–68.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018; 6: 464–75.
- Hall JE, Silva AA da, Carmo JM do et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010; 285: 17271–6.
- Lohmeier TE, Ilescu R. The sympathetic nervous system in obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 409–16.
- Vliet BNV, Hall JE, Mizelle HL, Montani JP, Smith MJ. Reduced parasympathetic control of heart rate in obese dogs. *Am J Physiol* 1995; 269: H629–37.
- Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol* 2004; 286: R803–13.
- Investigators SH-2, Esler MD, Krum H et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
- Snitker S, Pratley RE, Nicolson M, Tataranni PA, Ravussin E. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration. *Obes Res* 1997; 5: 338–40.
- Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–14.
- Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105: 1243–52.
- Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002; 39: 496–501.
- Amann K, Benz K. Structural renal changes in obesity and diabetes. *Sem Nephrol* 2013; 33: 23–33.
- Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 3: CD007654.
- Chang S-H, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surgery* 2014; 149: 275–87.
- Seravalle G, Colombo M, Perego P et al. Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients. *Hypertension* 2018; 64: 431–7.
- Carlsson L, Sjöholm K, Jacobson P et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med* 2020; 383: 1535–43.
- Harsha DW, Bray GA. Weight Loss and Blood Pressure Control (Pro). *Hypertension* 2008; 51: 1420–5.
- Narkiewicz K, Somers VK, Mos L, Kato M, Accurso V, Palatini P. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 245–9.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–5.
- Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sirtz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270–8.

■ Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis

Luo D et al. *BMJ* 2020; 370: m3222.

Abstract

Objective: To evaluate and quantify the future risk of cardiovascular events in young adults with high blood pressure.

Design: Systematic review and meta-analysis.

Data sources: Medline, Embase, and Web of Science were searched from inception to 6 March 2020. Relative risks were pooled using a random effects model and expressed with 95% confidence intervals. Absolute risk difference was calculated. Dose-response relations between blood pressure and individual outcomes were assessed by a restricted cubic spline model.

Eligibility criteria for selecting studies: Studies were selected that investigated the adverse outcomes of adults aged 18–45 with raised blood pressure. The primary study outcome was a composite of total cardiovascular events. Coronary heart disease, stroke, and all cause mortality were examined as secondary outcomes.

Results: Seventeen observational cohorts consisting of approximately 4.5 million young adults were included in the analysis. The average follow-up was 14.7 years. Young adults with normal blood pressure had increased risk of cardiovascular events compared with those with optimal blood pressure (relative risk 1.19, 95% confidence interval 1.08 to 1.31; risk difference 0.37, 95% confidence interval 0.16 to 0.61 per 1000 person years). A graded, progressive association was found between blood pressure categories and increased risk of cardiovascular events (high normal blood pressure: relative risk 1.35, 95% confidence interval 1.22 to 1.49; risk difference 0.69, 95% confidence interval 0.43 to 0.97 per 1000 person years; grade 1 hypertension: 1.92, 1.68 to 2.19; 1.81, 1.34 to 2.34; grade 2 hypertension: 3.15, 2.31 to 4.29; 4.24, 2.58 to 6.48). Similar results were observed for coronary heart disease and stroke.

Generally, the population attributable fraction for cardiovascular events associated with raised blood pressure was 23.8% (95% confidence interval 17.9% to 28.8%). The number needed to treat for one year to prevent one cardiovascular event was estimated at 2672 (95% confidence interval 1639 to 6250) for participants with normal blood pressure, 1450 (1031 to 2326) for those with high normal blood pressure, 552 (427 to 746) for those with grade 1 hypertension, and 236 (154 to 388) for those with grade 2 hypertension.

Conclusions: Young adults with raised blood pressure might have a slightly increased risk of cardiovascular events in later life. Because the evidence for blood pressure lowering is limited, active interventions should be cautious and warrant further investigation.

Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und langfristigen kardiovaskulären Ereignissen bei jungen Erwachsenen: systematische Überprüfung und Metaanalyse

Zielsetzung: Bewertung und Quantifizierung des zukünftigen Risikos von kardiovaskulären Ereignissen bei jungen Erwachsenen mit hohem Blutdruck.

Design: Systematischer Review und Metaanalyse.

Datenquellen: Medline, Embase und Web of Science wurden von Beginn an bis zum 6. März 2020 durchsucht. Die relativen Risiken wurden unter Verwendung eines Zufallseffekt-Modells zusammengefasst und mit 95 %-Konfidenzintervallen ausgedrückt. Die absolute Risikodifferenz wurde berechnet. Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen Blutdruck und individuellen Ereignissen wurden durch ein eingeschränktes kubisches Spline-Modell bewertet.

Kriterien für die Auswahl von Studien: Es wurden Studien ausgewählt, die unerwünschte Ereignisse von Erwachsenen im Alter von 18 bis 45 Jahren mit erhöhtem Blutdruck untersuchten. Das primäre Studienergebnis war eine Kombination der gesamten kardiovaskulären Ereignisse. Koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und die Gesamtmortalität wurden als sekundäre Ergebnisse untersucht.

Ergebnisse: 17 Beobachtungskohorten mit etwa 4,5 Millionen jungen Erwachsenen wurden in die Analyse einbezogen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 14,7 Jahre. Junge Erwachsene mit normalem Blutdruck hatten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Erwachsenen mit optimalem Blutdruck (relatives Risiko 1,19, 95 %-Konfidenzintervall 1,08 bis 1,31; Risikodifferenz 0,37, 95 %-Konfidenzintervall 0,16 bis 0,61 pro 1000 Personenjahre). Es wurde eine abgestufte, progressive Assoziation zwischen Blutdruckkategorien und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gefunden (hoch-normaler Blutdruck: relatives Risiko 1,35, 95 %-Konfidenzintervall 1,22 bis 1,49; Risikodifferenz 0,69, 95 %-Konfidenzintervall 0,43 bis 0,97 pro 1000 Personenjahre; Hypertonie 1. Grades: 1,92, 1,68 bis 2,19; 1,81, 1,34 bis 2,34; Hypertonie 2. Grades: 3,15, 2,31 bis 4,29; 4,24, 2,58 bis 6,48). Ähnliche Ergebnisse wurden für koronare Herzkrankheiten und Schlaganfälle beobachtet.

Im Allgemeinen betrug der Anteil der Bevölkerung an kardiovaskulären Ereignissen im Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck 23,8 % (95 %-Konfidenzintervall 17,9 % bis 28,8 %). Die Zahl, die ein Jahr lang behandelt werden musste, um ein

kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, wurde für Teilnehmer mit normalem Blutdruck auf 2672 (95 %-Konfidenzintervall 1639 bis 6250) geschätzt, für Teilnehmer mit hoch-normalem Blutdruck auf 1450 (1031 bis 2326), 552 (427) bis 746) für Personen mit Hypertonie 1. Grades und 236 (154 bis 388) für Personen mit Hypertonie 2. Grades.

Schlussfolgerungen: Junge Erwachsene mit erhöhtem Blutdruck haben möglicherweise ein leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im späteren Leben. Da die Evidenz für eine Blutdrucksenkung begrenzt ist, sollten aktive Interventionen nur mit Vorsicht angewendet werden und weitere Untersuchungen gefordert werden.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Luo und Kollegen analysierten gepoolte Daten aus 17 Beobachtungsstudien mit mehr als 4,5 Millionen jungen Erwachsenen (18–45 Jahre) mit erhöhtem Blutdruck und konnten ein gering erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im späteren Leben nachweisen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 14,7 Jahre. Dieser Zeitraum umfasst allerdings nur einen kleinen Teil der Lebenserwartung junger Menschen, so dass das Risiko über die gesamte verbleibende Lebensspanne als wesentlich höher einzustufen ist.

Es ist aus mehreren Gründen wichtig, Bluthochdruck frühzeitig zu erkennen und den Blutdruck (zunächst vorzugsweise ohne den Einsatz von Medikamenten) in den Zielbereich zu senken.

1. Es zeigt sich im Laufe des Lebens ein ansteigender Blutdruck, so dass ein erhöhter Blutdruck im Jugendalter und im jungen Erwachsenenalter mit einem erhöhten Blutdruck im späteren Leben verbunden ist [1].
2. Es gibt es Hinweise darauf, dass eine früh einsetzende Hypertonie (vor dem 45. Lebensjahr) mit einem höheren Risiko für kardiovaskulären Tod im Vergleich zu einer später auftretenden Hypertonie verbunden ist [2].
3. Selbst Personen, deren Blutdruck mit Medikamenten in den Normbereich abgesenkt wird, haben nicht das gleiche Outcome wie Personen, deren Blutdruck überhaupt nicht erhöht ist – sie haben einen höheren linksventrikulären Massenindex und eine doppelt so hohe Ereignisrate von Herz-Kreislauf-Erkrankungen trotz gleicher Blutdruckwerte [3].

Daher ist die primäre Prävention, definiert als Prävention von Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Bluthochdruck, bevor sie jemals erstmalig auftreten, entscheidend

für die Verringerung der Morbidität und Mortalität aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [4]. Leider zeigt die Prävalenz von Bluthochdruck bei jüngeren Erwachsenen eine ansteigende Tendenz [5, 6]. Zu den wichtigsten beitragenden Faktoren zählen ein Anstieg der Kochsalzzufuhr, des Body-Mass-Index, von Stress, Rauchen und Schlafproblemen [6, 7]. Die Awareness- und Kontrollraten für Bluthochdruck gehören ebenfalls zu den niedrigsten bei jungen Erwachsenen [8, 9].

Arterielle Hypertonie bei jüngeren Erwachsenen ist unterdiagnostiziert und unterbehandelt, selbst wenn junge Erwachsene in eine routinemäßige Grundversorgung integriert sind [10]. Diese „Unterdiagnose“ und „Unterbehandlung“ könnte auf eine gewisse Zurückhaltung der behandelnden Ärzte hinweisen, junge Menschen als bluthochdruckkrank zu bezeichnen.

Zusammenfassend ist zu fordern, dass ein erhöhter Blutdruck auch bei jungen Erwachsenen korrekt diagnostiziert, ernst genommen und korrekt behandelt werden muss, um ungünstige Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Gesundheit im späteren Leben zu vermeiden.

Literatur:

1. Oikonen M, Nuotio J, Magnussen CG, et al. Repeated blood pressure measurements in childhood in prediction of hypertension in adulthood. *Hypertension* 2016; 67: 41–7.
2. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, et al. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study. *BMJ* 2017; 357: j1949.
3. Liu K, Colangelo LA, Daviglus ML, et al. Can antihypertensive treatment restore the risk of cardiovascular disease to ideal levels?: The coronary artery risk development in young adults (Cardia) study and the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002275.
4. Gillman MW. Primordial prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2015; 131: 599–601.
5. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association; Dallas, TX, 2017.
6. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988–2008. *Hypertension* 2013; 62: 247–54.
7. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 155–63.
8. Gooding HC, McGinty S, Richmond TK, Gillman MW, Field AE. Hypertension awareness and control among young adults in the national longitudinal study of adolescent health. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 1098–104.
9. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *NCHS Data Brief* 2013; 133: 1–8.
10. Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM, et al. Undiagnosed hypertension among young adults with regular primary care use. *J Hypertens* 2014; 32: 65–74.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer

Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin

A.ö. KH „St. Josef“ Braunau

A-5280 Braunau, Ringstraße 60

E-mail: johann.auer@khbr.at

■ Initial estimated glomerular filtration rate decline and long-term renal function during intensive antihypertensive therapy: a post hoc analysis of the SPRINT and ACCORD-BP randomized controlled trials

Collard D et al. *Hypertension* 2020; 75: 1205–12

Abstract

Lowering blood pressure (BP) can lead to an initial decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR). However, there is debate how much eGFR decline is acceptable. We performed a post hoc analysis of ACCORD-BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure) and SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), which randomized patients to intensive or standard systolic BP-targets.

We determined the relation between initial decline in mean arterial pressure and eGFR. Subsequently, we stratified patients to BP-target and initial eGFR decrease and assessed the relation with

annual eGFR decline after 1 year. A total of 13,266 patients with 41,126 eGFR measurements were analyzed.

Up to 10 mmHg of BP-lowering, eGFR did not change. Hereafter, there was a linear decrease of 3.4% eGFR (95% CI, 2.9–3.9%) per 10 mmHg mean arterial pressure decrease. The observed eGFR decline based on 95% of the subjects varied from 26% after 0 mmHg to 46% with a 40 mmHg mean arterial pressure decrease. There was no difference in eGFR slope ($P = 0.37$) according to initial eGFR decline and BP-target, with a decrease of 1.24 (95% CI, 1.09–1.39), 1.20 (95% CI, 0.97–1.43), and 1.14 (95% CI, 0.77–1.50) in the 5%, 5% to 20%,

and > 20% stratum during intensive and 0.95 (95% CI, 0.81–1.09), 1.23 (95% CI, 0.97–1.49), and 1.17 (95% CI, 0.65–1.69) mL/minute per 1.73 m² per year during standard treatment. In patients at high cardiovascular risk with and without diabetes mellitus, we found no association between initial eGFR and annual eGFR decline during BP-lowering treatment.

Our results support that an eGFR decrease up to 20% after BP lowering can be accepted and suggest that the limit can be extended up to 46% depending on the achieved BP reduction.

Rückgang der initialen geschätzten glomerulären Filtrationsrate und Langzeit-Nierenfunktion während intensiver antihypertensiver Therapie: Post-hoc-Analyse der SPRINT- und ACCORD-BP-Studien

Mittels Post-hoc-Analyse der ähnlich designten ACCORD-BP- und SPRINT-Studien wurde die Auswirkung der Intensität (Standard und intensive Therapie) der medikamentösen Blutdrucksenkung bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten auf die exkretorische Nierenfunktion untersucht.

Es wurde die Reduktion der eGFR nach Beginn der Blutdrucksenkung und im weiteren Verlauf verglichen. Ein initial stärkerer Abfall der GFR war dabei nicht mit einem stärkeren Verlust der Nierenfunktion in den folgenden 3,2 Jahren vergesellschaftet.

Basierend auf dieser Arbeit wird eine Reduktion der eGFR von 26 % bei einer medikamentösen Senkung des Blutdrucks von 10 mmHg als normal angesehen und liegt damit in Bereich früherer Studien. Jede weitere Senkung des mittleren arteriellen Drucks (MAP) führte zu einem Absinken der eGFR von 3,4 % mit dem unteren Limit von 46 % bei Absinken des MAP von 40 mmHg. Insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus führte ein initiales Absinken der eGFR von > 20 % zu einer geringeren weiteren eGFR-Abnahme in den weiteren Jahren unter Optimierung der Blutdruckeinstellung.

Die Ergebnisse dieser Studie gehen konform mit den Empfehlungen der ESC, der AHA und der KDIGO, dass ein Abfall der eGFR von ca 20 % bei Intensivierung einer medikamentösen antihypertensiven Therapie erwartet werden muss.

Durch die Blutdrucksenkung kommt es zu einem Abfall des glomerulären Filtrationsdrucks bei meist zuvor bestehender Hyperfiltration mit pathologisch erhöhtem Filtrationsdruck.

In beiden Studien sind ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker mit je 68 % (Standard und intensivierter Therapie) in der ACCORD-BP-Studie sowie 55 % und 77 % (Standard/intensiv) in der SPRINT-Studie vertreten. Durch diese Medikation kommt es zu einem weiteren Abfall des glomerulären Filtrationsdrucks, unabhängig vom systemischen arteriellen Blutdruck durch Öffnung der efferenten Gefäße des Glomerulums. Man geht davon aus, dass der niedrigere intraglomeruläre Druck sich damit schonend auf den Filterapparat auswirkt.

Zusätzlich bemerkenswert in dieser Publikation ist, dass bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten und noch mehr bei manifestem Diabetes mellitus die intensive Blutdrucksenkung mittelfristig zu einer effektiveren Nephroprotektion führt, obwohl am Anfang die eGFR zum Teil deutlich sinkt.

Diese Arbeit bestätigt, dass wir uns trotz eingeschränkter Nierenfunktion nicht entmutigen lassen dürfen, unter entsprechender Laborkontrolle die Blutdruckwerte unserer Hochrisikopatienten adäquat zu senken, da diese mittelfristig nicht nur kardiovaskulär sondern auch von Seite der Nierenfunktion profitieren.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Christian Koppelstätter, PhD
A-6020 Innsbruck, Wilhelm-Greil-Straße 5
E-mail: praxis@blutdruck-therapie.at

■ Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials

Huang L et al. *BMJ* 2020; 368: m315.

Abstract

Objective: To examine the dose-response relation between reduction in dietary sodium and blood pressure change and to explore the impact of intervention duration.

Design: Systematic review and meta-analysis following PRISMA guidelines.

Data sources: Ovid MEDLINE(R), EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley) and reference lists of relevant articles up to 21 January 2019.

Inclusion criteria: Randomised trials comparing different levels of sodium intake undertaken among adult populations with estimates of intake made using 24 hour urinary sodium excretion.

Data extraction and analysis: Two of three reviewers screened the records independently for eligibility. One reviewer extracted all data and the other two reviewed the data for accuracy. Review-

ers performed random effects meta-analyses, subgroup analyses, and meta-regression.

Results: 133 studies with 12,197 participants were included. The mean reductions (reduced sodium vs usual sodium) of 24 hour urinary sodium, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) were 130 mmol (95% confidence interval 115 to 145, $P < 0.001$), 4.26 mmHg (3.62 to 4.89, $P < 0.001$), and 2.07 mmHg (1.67 to 2.48, $P < 0.001$), respectively. Each 50 mmol reduction in 24 hour sodium excretion was associated with a 1.10 mmHg (0.66 to 1.54; $P < 0.001$) reduction in SBP and a 0.33 mmHg (0.04 to 0.63; $P = 0.03$) reduction in DBP. Reductions in blood pressure were observed in diverse population subsets examined, including hypertensive and non-hypertensive individuals. For the

same reduction in 24 hour urinary sodium there was greater SBP reduction in older people, non-white populations, and those with higher baseline SBP levels. In trials of less than 15 days' duration, each 50 mmol reduction in 24 hour urinary sodium excretion was associated with a 1.05 mmHg (0.40 to 1.70; $P = 0.002$) SBP fall, less than half the effect observed in studies of longer duration (2.13 mmHg; 0.85 to 3.40; $P = 0.002$). Otherwise, there was no association between trial duration and SBP reduction.

Conclusions: The magnitude of blood pressure lowering achieved with sodium reduction showed a dose-response relation and was greater for older populations, non-white populations, and those with higher blood pressure. Short term studies underestimate the effect of sodium reduction on blood pressure.

Auswirkungen von reduzierter Dauer und Dosis der Kochsalzaufnahme auf Blutdruckwerte: systematischer Review und Metaanalyse randomisierter Studien

Design der Studie: Systematischer Review und Metaanalyse durchgeführt nach den Kriterien der Prisma-Guidelines (www.prisma-statement.org)

Methodik: Es wurden randomisierte Studien analysiert, die den Einfluss einer reduzierten versus einer normalen / erhöhten Kochsalzaufnahme auf den Blutdruck von Erwachsenen untersuchten. Die Kochsalzaufnahme wurde unter Verwendung von 24-Stunden-Natriumausscheidung im Harn quantifiziert. Es wurden 133 Studien mit 12.197 Teilnehmern berücksichtigt.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der täglichen Natrium-Ausscheidung im Harn und dem Blutdruck. Bei einer im Durchschnitt um 130 mmol niedrigeren Natriumausscheidung im Harn (entsprechend 3 g Natrium* oder 7,5 g Kochsalz) fand sich eine mittlere Senkung des Blutdrucks um 4,3/2,1 mmHg (systolisch/diastolisch). 50 mmol Senkung der 24h-Natriumausscheidung äußerte sich in 1,1/0,3 mmHg Blutdrucksenkung.

Konklusion: Dieser Zusammenhang war besonders ausgeprägt bei Menschen mit nicht-weißer Ethnizität, bei älteren

Menschen und bei Menschen mit höherem Blutdruck. Eine Wirkung war auch bei normotensiven Menschen zu sehen. Kurze Studiendauer unterschätzte den Effekt auf die Blutdrucksenkung.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Exzessive Kochsalzzufuhr ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie. Evidenz kommt aus Tierversuchen, Migrationsstudien, Observationsstudien, klinischen Studien, genetischen Studien und Metaanalysen. Kochsalzreduktion in der Ernährung reduziert den Blutdruck von hypertensiven und nicht-hypertensiven Menschen. Es existieren über 100 Studien, die das zeigen.

Wir nehmen in der industrialisierten Welt zuviel Natrium (bzw. Kochsalz) zu uns, Männer um 4 g/Tag und Frauen um 3 g/Tag. Empfohlen werden je nach Guideline 2 g (Österreichischer Blutdruckkonsens 2019) oder 1,5 g/Tag (AHA-Empfehlung).

Um die Kochsalzzufuhr abzuschätzen, wird oft die Natriumausscheidung im Spontanharn herangezogen. Diese Methode ist extrem ungenau. In dieser Metaanalyse wurden nur Untersuchungen aufgenommen, die eine 24h-Natriumausscheidung gemessen haben, die besser mit der Natriumaufnahme korreliert.

* Umrechnung: g Natrium $\times$ 2,5 = g Kochsalz // mmol Natrium $\times$ 23 = mg Natrium

Die Studien mit kochsalzreduzierter Diät sind auch unterschiedlich lang und oft sehr kurz. In dieser Metanalyse wurden Studien mit unterschiedlichster Dauer aufgenommen und ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass eine sehr kurze Studiendauer wahrscheinlich den Effekt auf den Blutdruck unterschätzt.

Diese Studie reiht sich in die große Menge an Studien ein, die eine Reduktion der Kochsalzzufuhr mit einer Blutdrucksenkung korrelieren (beginnend mit Intersalt 1988). Herauszuheben ist die Verwendung der 24h-Natriumausscheidung und die Berücksichtigung verschiedener Studiendauern. Schön ist auch der Nachweis einer Wirksamkeit bei normotensiven Menschen, auch wenn naturgemäß die Blutdrucksenkung geringer ausfällt als bei höheren Blutdrücken.

Ein Problem, das in der Diskussion auch angesprochen wird, ist die Heterogenität der vorhandenen Studien. Man beschränkte sich auf den Einschluss von Studien mit einer Dauer von min-

destens 14 Tagen und einer Natriumreduktion in der Diät von bis zu 100 mmol und konnte dadurch das I² für Heterogenität auf 24,9 % reduzieren, was zeigt, dass die Analyse valide ist.

Zusammenfassend handelt es sich um eine sauber durchgeführte Metaanalyse, die den Effekt der Kochsalzreduktion auf den Blutdruck beweist und quantifiziert.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn
Medizinische Abteilung
LKH Villach
A-9500 Villach, Nikolaigasse 43
E-mail: sabine.horn@kabeg.at

Hypertension News-Screen

S. Perl

■ Preconception Blood Pressure Levels and Reproductive Outcomes in a Prospective Cohort of Women Attempting Pregnancy

Nobles CJ et al. *Hypertension* 2018; 71: 904–10

Abstract:

Elevated blood pressure in young adulthood is an early risk marker for cardiovascular disease. Despite a strong biological rationale, little research has evaluated whether incremental increases in preconception blood pressure have early consequences for reproductive health. We evaluated preconception blood pressure and fecundability, pregnancy loss, and live birth in the EAGeR trial (Effects of Aspirin on Gestational and Reproduction; 2007–2011), a randomized clinical trial of aspirin and reproductive outcomes among 1228 women attempting pregnancy with a history of pregnancy loss. Systolic and diastolic blood pressure were meas-

ured during preconception in the first observed menstrual cycle and in early pregnancy and used to derive mean arterial pressure. Fecundability was assessed as number of menstrual cycles until pregnancy, determined through human chorionic gonadotropin testing. Pregnancy loss included both human chorionic gonadotropin-detected and clinical losses. Analyses adjusted for treatment assignment, age, body mass index, race, marital status, smoking, parity, and time since last loss. Mean preconception systolic and diastolic blood pressure were 111.6 mmHg (SD, 12.1) and 72.5 (SD, 9.4) mmHg. Risk of pregnancy loss increased 18% per

10 mmHg increase in diastolic blood pressure (95% confidence interval, 1.03–1.36) and 17% per 10 mmHg increase in mean arterial pressure (95% confidence interval, 1.02–1.35) in adjusted analyses. Findings were similar for early pregnancy blood pressure. Preconception blood pressure was not related to fecundability or live birth in adjusted analyses. Findings suggest that preconception blood pressure among healthy women is associated with pregnancy loss, and lifestyle interventions targeting blood pressure among young women may favorably impact reproductive health.

Präkonzeptionelle Blutdruckwerte und reproduktiver Outcome in einer prospektiven Kohorte von Frauen mit Kinderwunsch

Einleitung: Erhöhter Blutdruck im jungen Erwachsenenalter ist ein erheblicher Risikofaktor für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen. Darüber hinaus ist bekannt, dass Frauen mit anamnestisch schwerwiegenden Schwangerschaftsereignissen wie Abortus oder Frühgeburt im späteren Leben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Daraus ergibt sich die Hypothese,

dass eine frühe kardiovaskuläre Dysregulation möglicherweise auch mit Fortpflanzungsproblemen assoziiert ist. Ebenso erhöhen diverse Umwelteinflüsse und Lifestylefaktoren sowohl das Risiko für arterielle Hypertonie, als auch für Fortpflanzungsschwierigkeiten.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang zwischen präkonzeptionellem und früh in der Schwangerschaft auftretendem Bluthochdruck mit Empfängniswahrscheinlichkeit, Fehlgeburtsrate und Lebendgeburten in einer prospektiven Studie zu evaluieren.

Studiendesign: Die Untersuchung wurde als Substudie des EAGeR-Trials (Effects of Aspirin on Gestation and Reproduction) durchgeführt, in welchem Frauen mit Kinderwunsch entweder Aspirin (81 mg) plus Folsäure oder Placebo plus Folsäure für 6 Menstruationszyklen, bzw. bei Eintreten einer Schwangerschaft auch während der Schwangerschaft erhielten. Der Blutdruck wurde durch trainiertes Personal mittels sphygmomanometrischer 3-fach-Messung unter Verwendung adäquater Manschettengrößen zu Baseline und dann in 4–8-wöchigem Abstand gemessen. Der Mittelwert aus systolischem und diastolischem Blutdruck sowie der mittlere arterielle Druck wurden ermittelt.

Ergebnisse: In den EAGeR-Trial wurden 1228 Frauen mit einem mittleren Alter von 28,7 Jahren und einem mittleren BMI von 26,3 kg/m² eingeschlossen. 95 % waren weiß, 92 % verheiratet, 86 % mit Collegeabschluss und 67 % mit einem Haushaltseinkommen > 40.000 Dollar/Jahr. Alle Frauen hatten eine Fehlgeburt in der Anamnese (67 % einmalig, 33 % zweimalig), 53 % hatten bereits ein Kind zur Welt gebracht.

Der Baseline-Blutdruck lag bei 111,6 mmHg (± 12,1) systolisch und 72,5 mmHg (± 9,4) diastolisch. Der mittlere arterielle Blutdruck ergab 85,5 mmHg (± 9,6). Insgesamt wiesen 307 (25,2 %) eine Grad-I-Hypertonie (> 130 mmHg systolisch oder 80 mmHg diastolisch) und 53 (4,3 %) eine Grad-II-Hypertonie (> 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch) auf. Es kam zu 797 Schwangerschaften (64,9 %), deren mittlerer Blutdruck bei 111,1/72,1 (± 11,8/9,1) mmHg lag. Die Frauen

ohne Schwangerschaftseintritt hatten einen Blutdruck von 112,6/73,2 (± 12,8/9,7) mmHg.

Die adjustierte Risikoanalyse ergab ein um 18 % erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt pro 10 mmHg höherem diastolischem Blutdruck sowie ein um 17 % erhöhtes Risiko, wenn der mittlere arterielle Druck präkonzeptionell um 10 mmHg höher war. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für Bluthochdruck in der frühen Schwangerschaft.

Eine zweite Analyse erbrachte bei den Frauen mit Grad-I-Hypertonie ein um 15 % und bei Grad-II-Hypertonie ein um 18 % höheres Risiko für Fehlgeburten verglichen mit Frauen normalen Blutdrucks. Limitierend muss jedoch die kleine Fallzahl bedacht werden.

Der präkonzeptionelle Blutdruck hatte keinen signifikanten Einfluss auf Empfängniswahrscheinlichkeit und Lebendgeburten.

Konklusion: Die Ergebnisse dieser prospektiven Analyse weisen auf einen Zusammenhang zwischen präkonzeptionellem Bluthochdruck gesunder Frauen und Fehlgeburten hin. Lifestyleinterventionen zur Blutdruckverbesserung können bei jungen Frauen somit nicht nur kardiovaskulären Folgen vorbeugen, sondern auch die Wahrscheinlichkeit für eine gesunde Schwangerschaft erhöhen.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Perl

Abteilung für Kardiologie

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-mail: sabine.perl@medunigraz.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

SimEz® 10 mg/20 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 20 mg Simvastatin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 10 mg/20 mg Tablette enthält 113,262 mg Lactose-Monohydrat. **SimEz® 10 mg/40 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 10 mg/40 mg Tablette enthält 236,524 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat; Hypromellose; Croscarmellose-Natrium; mikrokristalline Cellulose; Ascorbinsäure; Zitronensäureanhydrid; Butylhydroxyanisol; Propylgallat; Magnesiumstearat; Pigmentmischung PB-220001 Yellow bestehend aus Lactose-Monohydrat, gelbem Eisenoxid (E172), rotem Eisenoxid (E172) und schwarzem Eisenoxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Prävention kardiovaskulärer Ereignisse: SimEz® ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung mit einem Statin stattfand. Hypercholesterinämie: SimEz® ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht; Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH): SimEz® ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-Density-Lipoprotein [LDL]-Apherese) erhalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen. Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. **ATC-Code:** C10BA02. **SimEz® 10 mg/20 mg Tabletten OP zu 30 Stück, SimEz® 10 mg/40 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

Fortsetzung Seite 53

■ Association of Age of Onset of Hypertension with Cardiovascular Diseases and Mortality

Wang C et al. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2921–30

Abstract

Background: The relations of hypertension onset age with cardiovascular diseases (CVD) and all-cause mortality remain inconclusive.

Objectives: This study sought to examine the associations of hypertension onset age with CVD and all-cause mortality.

Methods: This prospective study included 71,245 participants free of hypertension and CVD in the first survey (July 2006 to October 2007) of the Kailuan study, a prospective cohort study in Tangshan, China. All participants were followed biennially until December 31, 2017. A total of 20,221 new-onset hypertension cases were

identified during follow-up. We randomly selected 1 control participant for each new-onset hypertensive participant, matching for age (± 1 year) and sex, and included 19,887 case-control pairs. We used weighted Cox regression models to calculate the average hazard ratios of incident CVD and all-cause mortality across the age groups.

Results: During an average follow-up of 6.5 years, we identified 1,672 incident CVD cases and 2,008 deaths. After multivariate adjustment, with the increase in hypertension onset age, the hazards of outcomes were gradually attenuated. The average hazard ratio (95% confidence interval) of CVD and all-cause

mortality were 2.26 (1.19 to 4.30) and 2.59 (1.32 to 5.07) for the hypertension onset age < 45 years old group, 1.62 (1.24 to 2.12) and 2.12 (1.55 to 2.90) for the 45- to 54-year age group, 1.42 (1.12 to 1.79) and 1.30 (1.03 to 1.62) for the 55- to 64-year age group, and 1.33 (1.04 to 1.69) and 1.29 (1.11 to 1.51) for the > 65-year age group, respectively (p for interaction = 0.38 for CVD and < 0.01 for death).

Conclusions: Hypertension was associated with a higher risk for CVD and all-cause mortality, and the associations were stronger with a younger age of onset.

Zusammenhang von Alter bei Hypertonie-Erkrankungsbeginn und kardiovaskulären Erkrankungen und Mortalität

Hintergrund: Es gibt keine schlüssigen Daten über den Zusammenhang zwischen dem Alter des Erkrankungsbeginns der arteriellen Hypertonie und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität.

Zweck der Studie: Diese Studie versuchte, eine Assoziation zwischen Erkrankungsalter der arteriellen Hypertonie und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität herzustellen.

Methoden: In einer prospektiven Studie wurden 71.245 Teilnehmer ohne Hypertonie oder kardiovaskuläre Erkrankungen von der ersten Befragung (Juli 2006 bis Oktober 2007) der prospektiven Kohortenstudie „Kailuan“, die in Tangshan, China, durchgeführt wurde, eingeschlossen. Alle Teilnehmer wurden zweimal jährlich bis zum 31. Dezember 2017 nachverfolgt. Insgesamt wurde bei 20.221 Teilnehmern im Beobachtungszeitraum die arterielle Hypertonie neu diagnostiziert. Wir wählten zufällig zu jedem Teilnehmer mit neuer Hypertonie eine gesunde Kontrolle, gematcht für Alter (± 1 Jahr) und Geschlecht aus und konnten somit 19.887 Fall-Kontroll-Paare zusammenstellen. Wir verwendeten gewichtete Cox-Regressionsmodelle, um die durchschnittlichen Hazard Ratios zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität zwischen den Altersgruppen zu berechnen.

Ergebnisse: Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren identifizierten wir 1.672 neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse, 2.008 Teilnehmer starben. Nach multivariater Anpassung zeigte sich eine nega-

tive Assoziation zwischen dem Alter des Erstauftretens einer arteriellen Hypertonie und dem Auftreten von Events. Die durchschnittliche Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall) war 2,26 (1,19–4,30) und 2,59 (1,32–5,07) in der Gruppe mit einem Erkrankungsalter von < 45 Jahren, 1,62 (1,24–2,12) und 2,12 (1,55–2,90) für 45- bis 54-jährige, 1,42 (1,12–1,79) und 1,30 (1,03–1,62) für 55- bis 64-jährige, und 1,33 (1,04–1,69) und 1,29 (1,11–1,51) für über 65-jährige (p-Wert für Interaktion = 0,38 für kardiovaskuläre Ereignisse und < 0,01 für Tod).

Schlussfolgerung: Hypertonie war mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität assoziiert und diese Assoziation war stärker bei jüngerem Erkrankungsalter.

Kommentar und Fazit für die Praxis

Mit steigendem Alter steigt die Prävalenz für arterielle Hypertonie. Es ist weithin bekannt, dass die Gefahr für kardiovaskuläre Mortalität mit länger andauernder Hypertonie ansteigt, jedoch gibt es bisher nur wenig Daten darüber, welchen Einfluss der Faktor „Diagnose-Alter“ auf das Langzeit-Outcome hat.

Wang et al. haben anhand einer großen prospektiven Beobachtungsstudie mit über 70.000 Teilnehmern den Einfluss des Alters bei der Erstdiagnose einer arteriellen Hypertonie auf das Outcome (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse) in einer Population von erwachsenen Chinesen untersucht. Dabei identifizierten sie über 20.000 Personen, die während eines durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von 6,5 Jahren an einer arteriellen Hypertonie neu erkrankten. Diese Personen wurden 1:1 mit „gesunden“ Probanden (ohne arterielle Hyper-

tonie) gematcht. Die Neudiagnose einer arteriellen Hypertonie war signifikant mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen verbunden. Nach Stratifizierung nach Alter der Erstdiagnose war die Assoziation zwischen Hypertonie und Ereignissen in der Gruppe der jungen Probanden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (< 45 Jahre) am höchsten.

Die Studie zeigt auf, dass die arterielle Hypertonie vor allem bei Personen, die jung erkranken, zu erhöhter Morbidität und Mortalität führt – und das schon innerhalb der ersten Jahre der

Erkrankung. Ein Screening auf Hypertonie ist somit vor allem bei jungen Personen wichtig, da diese den größten Benefit von einer antihypertensiven Therapie haben.

Korrespondenzadresse:

Dr. David Zweiker

3. Medizinische Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin
Klinikum Ottakring

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: davidzweiker@gmail.com

Hypertension News-Screen

R. Zweiker

■ Systolic Blood Pressure in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Treated With Sacubitril/Valsartan

Selvaraj S et al. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1644–56

Abstract

Background: Guidelines recommend targeting systolic blood pressure (SBP) <130 mmHg in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) with limited data.

Objectives: This study sought to determine the optimal achieved SBP and whether the treatment effects of sacubitril/valsartan on outcomes are related to BP lowering, particularly among women who derive greater benefit from sacubitril/valsartan.

Methods: Using 4,795 trial participants, this study related baseline and time-updated mean achieved SBP quartiles (< 120, 120 to 129, 130 to 139, ≥ 140 mmHg) to the primary outcome (cardiovascular death and total heart failure hospitalization), its components, myocardial infarction or stroke, and a renal composite outcome. At the 16-week

visit, the study assessed the relationship between SBP change and Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall summary score (KCCQ-OSS) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). The study analyzed whether the BP-lowering effects of sacubitril/valsartan accounted for its treatment effects.

Results: Average age was 73 ± 8 years, and 52% of participants were women. After multivariable adjustment, baseline and mean achieved SBP of 120 to 129 mmHg demonstrated the lowest risk for all outcomes. Sacubitril/valsartan reduced SBP by 5.2 mmHg (95% confidence interval: 4.4 to 6.0) compared with valsartan at 4 weeks, which was not modified by baseline SBP. However, sacubitril/valsartan reduced SBP more in women (6.3 mmHg) than men (4.0

mmHg) (interaction p = 0.005). Change in SBP was directly associated with change in NT-proBNP (p < 0.001) but not KCCQ-OSS (p = 0.40). The association between sacubitril/valsartan and the primary outcome was not modified by baseline SBP (interaction p = 0.50) and was similar when adjusting for time-updated SBP, regardless of sex.

Conclusions: Baseline and mean achieved SBP of 120 to 129 mmHg identified the lowest risk patients with HFpEF. Baseline SBP did not modify the treatment effect of sacubitril/valsartan, and the BP-lowering effects of sacubitril/valsartan did not account for its effects on outcomes, regardless of sex. (Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction [PARAGON-HF]; NCT01920711).

Kommentar und Fazit für die Praxis

Die zu diskutierende Arbeit stellt eine nachträgliche Analyse der Daten der PARAGON-Studie dar. In dieser bisher größten Studie (ca. 5.000 Patienten) mit der Einschlussdiagnose Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion (HFpEF) wurden Patienten entweder mit dem Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) Valsartan oder mit dem Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) Sacubitril/Valsartan behandelt. Das Gesamtergebnis der Studie zeigte ein nicht signifikantes Ergebnis, aber einen Trend für eine verbesserte Prognose unter der Therapie mit Sacubitril/Valsartan vs. Valsartan. Signifikant profitiert haben die Subgruppen weibliches Geschlecht, Aus-

gangs-Ejektionsfraktion im Echokardiogramm < 57 % sowie Alter > 65 Jahre.

Die Autoren haben in der vorliegenden Arbeit versucht herauszufinden, wie hoch der prognostisch optimale systolische Blutdruck ist. Die bislang vorliegende Datenlage resultiert aus der SPRINT-Studie, in der allerdings eine symptomatische Herzinsuffizienz ein Ausschlusskriterium war. In der SPRINT-Studie wurde erstmals die aus der Epidemiologie bekannte optimale Blutdruckhöhe von 120 mmHg systolisch durch die antihypertensive Therapie nahezu erreicht, was eine eindrucksvolle Ereignisreduktion sowie eine Senkung der Gesamtmortalität zur Folge hatte.

Im Rahmen der vorliegenden Analyse der PARAGON-Studie wurden 2 Hypothesen getestet:

1. Gibt es einen optimalen systolischen Blutdruck, bei dem die Prognose von Patienten mit HFpEF am günstigsten ist?
2. Ist der blutdrucksenkende Effekt von Sacubitril/Valsartan hauptverantwortlich für das tendenziell bessere Abschneiden der solcherart behandelten Patientengruppe?

Zur Klärung dieser Fragen wurden Patienten in 4 Quartilen bzgl. Ausgangsblutdruck eingeteilt ($< 120/120$ – $129/130$ – $139/\geq 140$ mmHg). Als Ergebnis zeigte sich folgendes: Es konnte eine J-förmige Beziehung zwischen harten Endpunkten (MACE) und systolischem Blutdruck bei Einschluss in die Studie gezeigt werden, wobei die Blutdruckhöhe 120–129 mmHg prognostisch am günstigsten war. Wenn allerdings Begleitumstände (Confounders) in der Auswertung berücksichtigt werden, war nur die höchste Blutdruckquartile (≥ 140 mmHg) mit einer signifikant schlechteren Prognose bzgl. des kombinierten primären Endpunktes verknüpft. Bei Betrachtung des Blutdrucks als kontinuierliche Variable zeigte sich jedoch eine signifikante J-förmige Beziehung zwischen Blutdruck und Prognose, bei der sich der Ereignis-Nadir abhängig vom analysierten Endpunkt zwischen 120 und 140 mmHg bewegte.

In der Analyse der Auswirkung der Blutdrucksenkung auf Endpunkte wies ebenfalls die Patientengruppe mit einem Blutdruck bei Studieneinschluss von 120–129 mmHg die beste Prognose auf. Wenn die Ausgangsblutdruckwerte < 120 mmHg liegen, war die Gesamtmortalität signifikant höher, bei Werten ≥ 130 mmHg war die Rate an Myokardinfarkten und Schlaganfällen höher. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan hatte eine 5 mmHg stärkere Blutdrucksenkung als Valsartan zur Folge, wobei Frauen eine stärkere Blutdrucksenkung als Männer erfuhren ($-6,3$ vs $-4,0$ mmHg). Der Behandlungseffekt war in allen Ausgangsblutdruck-Quartilen vergleichbar. Aufgrund der vom Ausgangsblutdruck unabhängigen blutdrucksenkenden Wirkung von Sacubitril/Valsartan postulieren die Autoren einen möglichen spezifischen Substanzeffekt als Erklärung für das tendenziell bessere Abschneiden der Patientengruppe mit dieser Therapie, eventuell vermittelt durch die endokrinen Ef-

ekte wie BNP-Erhöhung, die verbesserte myokardiale diastolische Funktion oder Auswirkungen auf das Remodelling des linken Vorhofs.

Aus meiner Sicht ergeben sich folgende Schlussfolgerungen aus dieser komplexen Analyse der PARAGON-Daten:

- Der durch die Epidemiologie ermittelte optimale Blutdruck von ca. 120 mmHg wird durch Therapiestudien wie SPRINT und jetzt auch PARAGON unterstützt, der in Guidelines formulierte Ziel-Blutdruck < 130 mmHg somit bestätigt.
- Es besteht eine J-förmige Beziehung zwischen Blutdruck und Risiko. Eine „umgekehrte Epidemiologie“ (reversed epidemiology) ist eine mögliche erklärende Mitursache für die ungünstigere Prognose der Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck. In PARAGON befanden sich in dieser Gruppe schwerer erkrankte Personen.
- Sacubitril/Valsartan senkt den Blutdruck stärker als Valsartan allein. Inwieweit nicht doch diese Blutdrucksenkung die tendenziell bessere Prognose der solcherart behandelten Patienten widerspiegelt, ist möglicherweise nur in Studien mit längerer Nachbeobachtung herauszufinden. Mögliche substanzspezifische Zusatzeffekte müssen Gegenstand zukünftiger Studien sein.
- In PARAGON ist ein deutliches „regression-to-the-mean“-Phänomen erkennbar. Patienten mit Blutdruckwerten < 130 mmHg zeigten einen Anstieg und Patienten mit einem Ausgangsblutdruck > 140 mmHg einen Abfall ihrer Blutdruckwerte im Laufe der Studie. Damit wird die Unzulänglichkeit von Ordinationsblutdruckmessungen bestätigt. Von den Studienautoren wird das Nichtvorhandensein von 24-h-Blutdruckmessungen auch ausdrücklich als Limitation angeführt.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Robert Zweiker, MD, FESC

Abteilung für Kardiologie

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-mail: robert.zweiker@medunigraz.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite (Fortsetzung)

CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der Sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. **Kapselhülle von CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln:** Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. **Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. **Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln:** Titandioxid (E171); Gelatine. **Schwarze Drucktinte bei CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylenglycol; konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz. Schock (einschließlich kardiogenem Schock). schwere Hypotonie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. **ATC-Code:** C09DB07. **CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

■ Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie zu vermutlich erhöhtem Risiko einer COVID-19-Infektion durch arterielle Hypertonie oder RAAS-Blocker

Viele Patienten sind derzeit durch Spekulationen hinsichtlich einer erhöhten Infektanfälligkeit mit COVID-19 durch das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie oder die Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (Sartanen) verunsichert.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine klare Evidenz dafür, dass arterielle Hypertonie per se mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert ist. Hypertensive Patienten sollen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen treffen wie andere Personen desselben Alters und entsprechender Komorbiditäten.

Bei stabilen Patienten mit COVID-19-Infektion oder dem Risiko einer solchen Infektion soll die Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern entsprechend den aktuellen Hypertonie-Guidelines fortgeführt werden. Die verfügbaren Daten zu COVID-19 sprechen nicht für ein Absetzen von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern bei COVID-19-Patienten.

Treten bei COVID-19-Patienten schwerwiegende Symptome oder Sepsis auf, muss das Absetzen von ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und anderen Blutdrucksenkern individuell entschieden werden, unter anderem unter intensivmedizinischen Gesichtspunkten.

Im Moment werden sehr viele Daten gesammelt und analysiert; sollte sich an den Empfehlungen etwas ändern, werden wir Sie hier erneut informieren.

PD Dr. Sabine Perl (Präsidentin)

PD Dr. Thomas Weber (Past-Präsident)

für den Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Referenz:

Adaptiert nach der Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite (Fortsetzung)

LisAm® 10 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium; (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LisAm® 20 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LisAm® 20 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 10 mg Amlodipin (als Besilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. LisAm® ist als Substitutionstherapie für erwachsene Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis angemessen eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Bezogen auf Lisinopril: Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern. Hereditäres oder idiopathisches Angioödem. Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die gleichzeitige Anwendung von LisAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit LISAM darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). **Bezogen auf Amlodipin:** Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Derivate. Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels (hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Bezogen auf LISAM:** Alle oben beschriebenen Gegenanzeigen, die sich auf die individuellen Einzelbestandteile beziehen, beziehen sich ebenso auf die feste Kombination LISAM. Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker, Lisinopril und Amlodipin; **ATC-Code:** C09BB03. **LISAM 10 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LISAM 20 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LISAM 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** pluspharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at.

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 12,5 mg Hydrochlorothiazide. **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazide. **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazide. **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazide. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hartkapselfüllung: mikrokristalline Cellulose; wasserfreies Calciumhydrogenphosphat; pregelatinisierte Maisstärke; Natriumstärkeglycolat (Typ A); Natriumstearatfumarat. **Hartkapselhülle (5 mg/5 mg/25 mg):** Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. **Hartkapselhülle (10 mg/5 mg/25 mg):** Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid gelb (E172); Eisenoxid schwarz (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. **Hartkapselhülle (5 mg/5 mg/12,5 mg):** Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid schwarz (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon wird angewendet in der Behandlung von Hypertonie als Substitutionstherapie bei Patienten, die mit den einzelnen Wirkstoffen in derselben Dosiskombination, aber als separate Tabletten, hinreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIAs). Schock (einschließlich kardiogener Schock). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten. refraktäre Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose). Kombination mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ARBs) bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin/HCT mit Aliskiren-haltigen Produkten ist kontraindiziert bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker, Ramipril oder andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Hydrochlorothiazid oder andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Leberfunktionsstörung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE-Hemmer, andere Kombinationen. **ATC-Code:** C09BX03. **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

2020_11_Kombinationsexperte_L_JfH_01_01

Atherosklerose - PAVK Erstdiagnostik

Jeder 5. der über 65-Jährigen ist von einer behandlungsbedürftigen Gefäßerkrankung betroffen, **80 % davon sind unerkannt***



Jetzt gefäßorientierte
Erstuntersuchung mit dem
boso ABI-system 100

- ✓ Messung in 1 Minute
- ✓ Entdeckt asymptomatische Patienten
- ✓ Optional mit PWV

*Diehm C., Schuster A., Allenberg H. et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6,880 primary care patients: cross sectional study. *Atherosclerosis*. 2004; 172:95–105

BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG | Zweigniederlassung Österreich | Handelskai 94- 96, 20. OG | 1200 Wien | boso.at

BOSCH + SOHN **boso**

boso ABI-system 100 Blutdruckmessgerät | Medizinprodukt

Engeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Kapselfüllung:** mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, pregelatinisierte Maisstärke, Natriumstärkeglycolat (Typ A), Natriumstearylformat. **Kapselhülle:** *Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg:* Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. *Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg:* Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen. Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **In Bezug auf Ramipril:** Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Genericon darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden. **In Bezug auf Amlodipin:** Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotension Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. **ATC-Code:** C09BB07. **Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

NEU: Rosamib® – die erste Fixkombination aus Rosuvastatin und Ezetimib in der GREEN BOX

Die Ablagerung von LDL-Cholesterin in der Gefäßwand der Arterien spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von Atherosklerose [1]. Atherosklerose wiederum gilt als eine der Hauptursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Aktuelle Studien konnten belegen, dass durch eine besonders intensive LDL-C-Senkung das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen noch weiter verhindert werden kann [2]. Je niedriger die erreichten LDL-C-Werte sind, desto geringer ist das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse [3]. Als Folge wurden in der Leitlinie zum Management von Dyslipidämien von 2019 die zuvor gültigen LDL-C-Zielwerte noch weiter gesenkt [3].

Damit diese Zielwerte tatsächlich erreicht werden können, sind starke Lipidsenker notwendig. Die Kombination aus den beiden Wirkstoffen Rosuvastatin und Ezetimib erzielt eine LDL-Senkung bis zu 62,2 % und eine Triglycerid-Senkung bis zu 33,5 % [4]. Das bedeutet, dass noch mehr Patienten ihr LDL-Ziel erreichen können und so vor kardiovaskulären Zwischenfällen besser geschützt sind.

Rosamib® ist die erste Fixkombination aus Rosuvastatin und Ezetimib in der Green Box und ist in 3 Dosisstärken verschreibbar:

- 5 mg/10 mg Tabletten, 30 Stück
- 10 mg/10 mg Tabletten, 30 Stück
- 20 mg/10 mg Tabletten, 30 Stück

Rosamib® vereint zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen in einer Tablette. Dadurch ist eine 1x1 Dosierung möglich und das unterstützt die Therapietreue und den Therapieerfolg. Zusätzlich reduziert die Kombination aus Rosuvastatin und Ezetimib LDL-C effektiver als eine Verdoppelung der Statindosis [5].

Die moderne Kombination Rosamib® bedeutet somit eine hervorragende medikamentöse Versorgung für Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie aus der Green Box.



2. Cannon CB et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 372: 2387–97.
3. Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
4. Hong SJ et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther* 2018; 40: 226–41.
5. Ballantyne CM et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. Simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis* 2014; 232: 86–93.

Fachkurzinformation untenstehend

Literatur:

1. Ference BA et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.

Weitere Information:

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Tel.: 0316/9003
E-Mail: genericon@genericon.at
www.genericon.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Rosamib 20 mg/10 mg Tabletten. Rosamib 10 mg/10 mg Tabletten. Rosamib 5 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Rosamib 20 mg/10 mg Tabletten:* Jede Tablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 228,29 mg. *Rosamib 10 mg/10 mg Tabletten:* Jede Tablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 238,39 mg. *Rosamib 5 mg/10 mg Tabletten:* Jede Tablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 243,89 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Povidon, Natriumdodecylsulfat und Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie: Rosuvastatin/Ezetimib ist als Ergänzung zur Diät bei der Behandlung einer primären Hypercholesterinämie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angezeigt, die mit den Einzelsubstanzen, die gleichzeitig in derselben Dosismenge wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, verabreicht werden, ausreichend kontrolliert sind. **Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen:** Rosuvastatin/Ezetimib wird angewendet, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Substitutionstherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Vorgeschichte mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zu senken, die mit den gleichzeitig verabreichten Einzelsubstanzen in der gleichen Dosierung wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, ausreichend kontrolliert werden. **Gegenanzeigen:** Rosamib Tabletten sind kontraindiziert: bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs (ULN). während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min). bei Patienten mit Myopathie. bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. **ATC-Code:** C10BA06. **Rosamib 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Rosamib 10 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Rosamib 5 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at.

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

2020_09_Rosamib®_PR_01_01

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR HYPERTONIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Hypertensiologie betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary und englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter und englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Zweiker R, Perl S, Riegelnik V, Stoschitzky K. Antihypertensive Therapie bei „noch normalen“ Blutdruckwerten? J Hyperton 2009; 13 (4): 22–5.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis-pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10
www.kup.at/hypertonie

ITERIUM®

Zentral wirksam in der Blutdrucktherapie^{1**}



Altersbedingte
Hypertonie^{2,4,6}



Diuretika

ACE-
Hemmer



Metabolisches
Syndrom^{3,5,7,10}

Stressbedingte
Hypertonie⁸



Beta-
Blocker*

Perimenopausale
Disposition⁹



Angiotensin-
Rezeptor-
Blocker

Calciumkanal-
Blocker

ITERIUM®

1 Tab/Tag
1-0-0

2 Tab/Tag
1-0-1



NACH 4 WO
Erhöhung
möglich



ITERIUM

- ✓ wirksam¹
- ✓ verträglich¹
- ✓ einfach¹

¹ Fachinformation Stand Juni 2017: * siehe Punkt 4.5: nicht empfohlene Kombination mit Betablockern bei Patienten mit Herzinsuffizienz. ** bezogen auf den Wirkmechanismus. ² Luccioni R et al., Presse Med 1995; 24:1857-64. ³ Achnikov D et al., Curr Med. Res. and Opinion 2005; 21,1,P1-P7, Paper 2830. ⁴ Galley P et al., Am J Cardiol 1988; 61:86D-90D. ⁵ Huggett R et al., Hypertension 2004; 44:847-852. ⁶ Kourilsky O et al., Presse Med 2002; 31(39):1863-1868. ⁷ Konrady AO et al., Journal of Human Hypertension 2006; 1-9. ⁸ Esler M et al., J of Hypertens 2004; 22:1529-1534. ⁹ Kawecka-Jaszcz K et al., Blood Pressure 2006; 15:51-58. ¹⁰ Yildiz G et al., Diabet Bilimi 2003; 1:71-77

Bezeichnung: Iterium® 1 mg – Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 47 mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose Monohydrat, mikrokristalline Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxy-methylstärke, wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, weißes Bienenwachs. **Anwendungsgebiete:** Iterium® 1 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie, vorzugsweise in Kombination mit anderen Antihypertonika. **Dosierung und Art der Anwendung:** Die empfohlene Richtdosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens. Bei Niereninsuffizienz ist bei einer Kreatininclearance >15 ml/min keine Anpassung der Dosierung erforderlich. **Gegenanzeigen:** Iterium darf nicht angewendet werden: bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile, bei schwerer Depression, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min), in Kombination mit Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5). **Warnhinweise:** Bei Absetzen von Iterium sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, ein plötzliches Abbrechen der Behandlung darf nicht erfolgen. Patienten mit kürzlich aufgetretenen Gefäßerkrankungen (Schlaganfall oder Myokardinfarkt): Während der Behandlung unter ständiger medizinischer Kontrolle. Auf Grund des Risikos, dass Rilmenidin die Herzfrequenz senken und Bradykardie auslösen kann, sollte der Beginn einer Therapie bei Patienten mit existierender Bradykardie oder Risikofaktoren für eine Bradykardie (z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten mit Sinusknotensyndrom, AV-Block, bestehender Herzinsuffizienz oder jedem Zustand, in dem die Herzfrequenz mittels übermäßigem sympathischen Tonus aufrechterhalten wird) sorgfältig abgewogen werden. Bei diesen Patienten muss die Herzfrequenz speziell in den ersten 4 Therapiewochen kontrolliert werden. Der Konsum von Alkohol wird nicht empfohlen. Die Kombination mit Beta-Blockern, welche zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) ist nicht empfohlen. Die Kombination mit MAO-Hemmern ist nicht empfohlen. Aufgrund der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie, sollten vor allem ältere Patienten auf das erhöhte Sturzrisiko hingewiesen werden. Hilfsstoffe: Enthält Lactose. **Wechselwirkungen:** Kontraindizierte Kombinationen: Sultoprid. Nicht empfohlene Kombinationen: Alkohol, Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol), MAO-Hemmer. Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern: Baclofen, Beta-Blocker, Arzneimittel, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultopride), trizyklische Antidepressiva, andere Antihypertensiva. Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten: Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide und Tetracosactid (systemisch) (außer Hydrocortison), Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate (Analgetika, Antitussiva und Ersatztherapie), Benzodiazepine, Anxiolytika - andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amiripitylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin) andere zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Indoramin. **Fertilität* Schwangerschaft und Stillzeit:** Nicht empfohlen. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:** Da Somnolenz eine häufige schwere Nebenwirkung darstellt, sollten Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit eine Maschine zu betätigen, hingewiesen werden. **Nebenwirkungen:** Häufig: Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Palpitationen, peripheres Kältegefühl, Schmerzen Oberbauch, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Pruritus, Ausschlag, Muskelspasmen, sexuelle Funktionsstörung, Asthenie, Ermüdung, Ödeme. Gelegentlich: Hitzewallungen, Orthostasesyndrom, Übelkeit. Selten: Kurzatmigkeit. Nicht bekannt: Bradykardie. **Überdosierung* Pharmakodynamische Eigenschaften:** Iterium, ein Oxazolin mit blutdrucksenkenden Eigenschaften, bindet selektiv an Imidazolinrezeptoren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antihypertensiva, Antiadrenerge Mittel, zentral wirkend, Imidazolin-Rezeptoragonisten, ATC-Code: C02AC06. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Polyamid-Al-PVC-Blistertreife mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durch-drückrücken in einer Faltschachtel. Packungen zu 30 Stück. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** SERVIER AUSTRIA GMBH, Mariahilferstraße 20, 1070 Wien. **www.servier.at REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand Juni 2017.