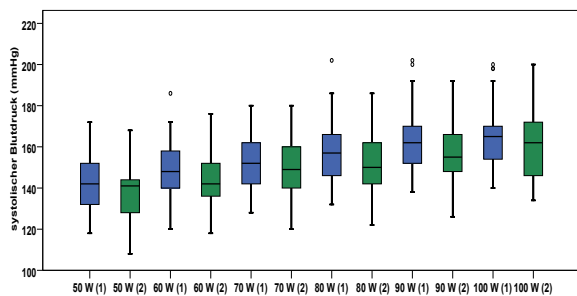


Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen



Systolischer Blutdruck während Ergometrie (50–100 Watt) vor (blau) und nach (grün) 6-wöchigem Schokoladenkonsum

Senkung des Blutdrucks in Ruhe und bei Belastung durch regelmäßigen Schokoladenkonsum

R. G. Ketelhut, J. Vogl, S. Ketelhut

Renale Sympathikusdenervierung – Neue Aspekte 2021

T. Weber

RUBRIKEN

ESH-Newsletter

Update on Hypertension Management 2020; 22: Nr. 75*: COVID-19 and RAS Blockers: A Pharmacology Perspective

Hypertension News-Screen

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Pharma-News

Medizintechnik

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



www.hochdruckliga.at

www.kup.at/hypertonie

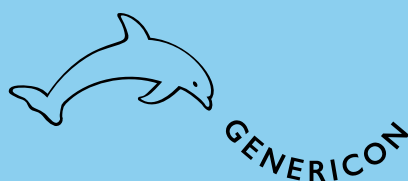
Indexed in EMBASE/Scopus

Gen.iales Doppel

Amlodipin/Valsartan Genericon

Valsarcomp®

Die Valsartankombinationen von Genericon stehen
für eine **patientenfreundliche 1x1 Dosierung**
und **praktische 30 Stück Packungen**.



- 5 Editorial**
T. Weber
- 6 Senkung des Blutdrucks in Ruhe und bei Belastung durch regelmäßigen Schokoladenkonsum**
R. G. Ketelhut, J. Vogl, S. Ketelhut
- 11 Renale Sympathikusdenervierung – Neue Aspekte 2021**
T. Weber

Rubriken

ESH-Newsletter

- 15 Update on Hypertension Management 2020; 22: Nr. 75*: COVID-19 and RAS Blockers: A Pharmacology Perspective**
- 18 Hypertension News-Screen**
- 24 Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**
- 25 Pharma-News**
- 26 Medizintechnik**
- 27 Hinweise für Autoren**

Titelbild: Systolischer Blutdruck während Ergometrie (50–100 Watt) vor (blau) und nach (grün) 6-wöchigem Schokoladenkonsum. Aus R. G. Ketelhut et al., Senkung des Blutdrucks in Ruhe und bei Belastung durch regelmäßigen Schokoladenkonsum, Abb. 1, S. 7

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 4x 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.

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

DER AG HERZINSUFFIZIENZ

DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Diagnostik in der Herzinsuffizienz

OA Dr. Andreas Winter (Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern)

Medikamentöse Therapie in der Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (Universitätsklinikum St. Pölten)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (AKH Wien)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (AKH Wien)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 16. Oktober 2021
Wien



med Congress

ANMELDUNG:

per E-Mail an fortbildung@medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.

Eine Anmeldung ist unbedingt erforderlich.

ORGANISATION:

medCongress GmbH, Gabriele Rech

2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1

Tel.: 0680 213 61 91

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten
der Österreichischen Ärztekammer.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft



Doz. Dr. Thomas Weber

Liebe Leserinnen und Leser!

In diesem Heft finden Sie wieder eine Originalarbeit, diesmal aus der Arbeitsgruppe von **Reinhard G. Ketelhut** aus Berlin. Das Ergebnis wird die Schokoladenliebhaber freuen, zeigt sich doch eine Blutdruckabsenkung in Ruhe und unter standardisierter Belastung durch die Einnahme von 100 Gramm dunkler Schokolade (70 % Kakaoanteil) über 6 Wochen. Dies hatte auch keine negativen Auswirkungen auf Körpergewicht und Stoffwechsel.

In einer Übersicht diskutiert **Thomas Weber** aktuelle Aspekte zur renalen Sympathikusdenervierung. Mittlerweile ist die Blutdrucksenkung durch die Methode gesichert, unklar ist jedoch die optimale Patientenauswahl. **Jörg Slany** hat einen aktuellen Newsletter der European Society of Hypertension zu COVID-19 und RAS-Blockern redigiert und kommentiert. Es wird deutlich, dass RAS-Blocker sicher keinen Schaden im Zusammenhang mit COVID-19 anrichten, ein Nutzen ist aber möglich.

Weiters haben **Johann Auer** (Seitendifferenz des systolischen Blutdrucks am Oberarm), **Sabine Perl** (isolierte diastolische Hypertonie), **Friedrich Prischl** (neue Blutdruckzielwerte für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen) und **Robert Zweiker** (prognostische Bedeutung des im Krankenhaus gemessenen Blutdrucks) aktuelle Studien aus der Hypertensiologie kritisch gelesen und kommentiert.

Trotz der leider noch andauernden COVID-19-Pandemie ist die Ausbildung eines der wichtigsten Anliegen der ÖGH. Der Basiskurs Hypertonie zum Erlangen des Hochdruckdiploms wird gerade in einer Online-Version abgehalten, wobei wir uns über das rege Interesse (mehr als 100 Teilnehmer) freuen. Aufgrund der großen Nachfrage sind weitere Kurse, zumindest teilweise auch als Präsenzveranstaltungen, für heuer fix geplant. Weitere Informationen finden Sie unter der Rubrik „Gesellschaftsnachrichten“ in diesem Heft sowie wie immer auf unserer Homepage (www.hochdruckliga.at).

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

Ihr
Thomas Weber

Editorial Board 2021:

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

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

Priv.-Doz. DDr. Wolfgang Dichtl, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber, Wels
Univ.-Prof. Dr. Peter Fitscha, Wien
Dr. Bernhard 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, Villach
Dr. Christian Koppelstätter, PhD, Innsbruck
Prof. Dr. Karl Lhotta, Feldkirch
Univ.-Prof. Dr. Dieter Magometschnigg, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Gert Johann Mayer, Innsbruck
Univ.-Prof. MR Dr. Hans Joachim Nesser, Linz

Dr. Paul Pavsek, Wien
PD Dr. Sabine Perl, Graz
Univ.-Prof. Dr. Max Pichler, Salzburg
Univ.-Prof. 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

Senkung des Blutdrucks in Ruhe und bei Belastung durch regelmäßigen Schokoladenkonsum

R. G. Ketelhut^{1, 2}, J. Vogl², S. Ketelhut^{1,3}

Kurzfassung: *Einleitung:* Der Blutdruck (BD) kann neben einer medikamentösen Therapie auch durch nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Sport und Gewichtsreduktion günstig beeinflusst werden. Ob auch durch polyphenolreiche dunkle Schokolade ein günstiger Effekt auf die BD-Regulation erzielt werden kann, sollte in der folgenden Studie untersucht werden. Da insbesondere auch der BD bei Belastung, unabhängig vom BD in Ruhe, besser mit Endorganveränderungen sowie zukünftiger kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert ist, wurde die Wirkung dunkler Schokolade auf das BD-Verhalten nicht nur in Ruhe, sondern insbesondere auch während körperlicher Belastung untersucht.

Methodik: 34 normotensive, gesunde Männer (40 ± 12 Jahre) nahmen täglich 100 g Bitterschokolade (Kakaoanteil 70 %) über einen Zeitraum von 6 Wochen ein. Der BD wurde vor Studienbeginn und nach 6 Wochen in Ruhe sowie während und nach standardisierter submaximaler Belastung auf dem Fahrradergometer (50–100 Watt, Steigerungsstufen 10 Watt/Minute) gemessen.

Ergebnisse: Nach der 6-wöchigen Schokoladeneinnahme waren der systolische und diastolische BD in Ruhe niedriger (127 ± 9/84 ± 9 mmHg) als bei der Eingangsuntersuchung (130 ± 11/87 ± 9 mmHg). Während der Ergometrie (100 Watt) war eine Senkung des sys-

tolischen BD von 167 ± 17 auf 162 ± 18 mmHg ($p = 0,001$) und des diastolischen BD von 87 ± 10 auf 83 ± 11 mmHg ($p = 0,011$) zu verzeichnen. Das Körpergewicht war nach dem Beobachtungszeitraum unverändert.

Schlussfolgerung: Durch regelmäßige Einnahme polyphenolreicher dunkler Schokolade kann nicht nur der BD in Ruhe, sondern insbesondere auch während einer Belastung selbst bei Normotonikern weiter gesenkt werden. Potenzielle Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Verschlechterung des Lipid- und Glukosestoffwechsels wurden nicht gefunden.

Schlüsselwörter: Blutdruck, Schokolade, Belastungs-Blutdruck, Hypertonie

Abstract: Reduction of blood pressure at rest and during standardized exercise after regular chocolate consumption. *Introduction:* In addition to drug therapy, blood pressure (BP) can also be favorably influenced by non-drug therapy such as exercise and weight reduction. The following study should investigate whether a positive effect on BP regulation can also be achieved with polyphenol-rich dark chocolate. Since the BP during exercise is better associated with end-organ alterations and future cardiovascular morbidity and mortality, regardless of the BP at rest, the effect of dark chocolate

on the BP reaction was investigated not only at rest but also especially during physical exercise.

Methods: 34 normotensive, healthy men (40 ± 12 years) consumed 100 g dark chocolate (cocoa content 70 %) once daily for a period of 6 weeks. BP was measured before the start of the study and after 6 weeks at rest as well as during and after standardized submaximal exercise on the bicycle ergometer (50–100 watts, increments of 10 watts/minute).

Results: Systolic and diastolic BP at rest were lower after chocolate intake (127 ± 9/84 ± 9 mmHg) when compared to baseline (130 ± 11/87 ± 9 mmHg). During the exercise test (100 watts), the systolic BP decreased from 167 ± 17 to 162 ± 18 mmHg ($p = 0,001$) and the diastolic BP from 87 ± 10 to 83 ± 11 mmHg ($p = 0,011$). The body weight was unchanged after the observation period.

Conclusion: The present data provide that inclusion of polyphenol-rich dark chocolate as part of usual diet in healthy individuals can not only further reduce the BP at rest but also during exercise, even in normotensive patients. Potential side effects such as weight gain and deterioration in glucose and lipid metabolism were not found. **J Hyperton 2021; 25 (1): 6–10.**

Keywords: Blood pressure, chocolate, exercise blood pressure, hypertension

■ Einleitung

Die anhaltend hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität mit der arteriellen Hypertonie als zentralem Risikofaktor lässt immer wieder die Frage aufkommen, ob neben einem regelmäßigen Ausdauertraining und dem Gewichtsmanagement weitere nichtmedikamentöse therapeutische Maßnahmen den Blutdruck (BD) günstig beeinflussen können. In diesem Zusammenhang wird auch über den Einsatz von Flavonoiden, speziell Flavanole, die zur Gruppe der Polyphenole zählen, diskutiert. Diese lassen sich in unterschiedlichen Konzentrationen in Obst, Gemüse, Tee und auch im Kakao nachweisen.

Der Kakaobaum wurde vom Botaniker Carl von Linné „Theobroma“ – Speise der Götter – genannt. Die Kakaobohnen enthalten einerseits Stimulantien wie Koffein und Theobromin, andererseits sind sie reich an Flavonoiden, die antioxidativ wirken und denen zahlreiche positive Effekte zugeschrieben werden. So gibt es inzwischen auch zahlreiche Studien, die zeigen, dass bereits durch moderaten Schokoladenkonsum – und hierbei insbesondere Bitterschokolade mit einem hohen

Kakaoanteil – kardiovaskuläre Risikofaktoren [1] günstig beeinflusst und das Risiko für einen Myokardinfarkt [2], Herzinsuffizienz [3, 4] und selbst die kardiovaskuläre Mortalität [5] reduziert werden können. Auch das Risiko für Vorhofflimmern war einer dänischen Studie zufolge bei denen geringer, die regelmäßig Schokolade aßen [6], wobei zugleich eine klare Dosis-Wirkung-Beziehung nachweisbar war. Eine wesentliche Ursache für die Entstehung von Vorhofflimmern kann dabei insbesondere ein über viele Jahre unbehandelter erhöhter BD sein.

Bei Diabetikern konnte durch Kakaokonsum eine Verbesserung der Endothelfunktion und somit zugleich eine günstige Beeinflussung des BD erzielt werden [7]. Bei den Kuna-Indianern, die auf einer Inselkette an der Küste Panamas leben, wird nicht nur selten ein hoher BD gefunden, sondern bei ihnen ist auch mit zunehmendem Alter kein BD-Anstieg nachweisbar [8, 9]. Sie trinken jedoch täglich reichliche Mengen Kakao, der reich an Flavonoiden ist [10].

Neben mehreren und teils widersprüchlichen Beobachtungen über einen günstigen Einfluss von Kakaoprodukten auf den BD in Ruhe gibt es jedoch bisher keine Untersuchung über das BD-Verhalten unter Belastung. Wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, hat ein während Belastung erhöhter BD unabhängig vom BD in Ruhe [11, 12] eine höhere prognostische Aussage sowohl hinsichtlich verschiedener Endor-

Eingelangt am 16.11.2020, angenommen nach Überarbeitung am 03.03.2021
Aus dem ¹Medical Center Berlin (MCB), ²Charité-Universitätsmedizin Berlin,
³Institut für Sportwissenschaft, Universität Bern

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dr. Reinhard G. Ketelhut, Medical Center Berlin, D-10559 Berlin, Perleberger Straße 51, E-Mail: R.Ketelhut@t-online.de, info@medical-center-berlin.net

ganveränderungen als auch zukünftiger kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [13, 14].

Ziel der vorliegenden Studie war daher die Evaluierung einer regelmäßigen Einnahme dunkler flavanolreicher Schokolade auf den BD und die Herzfrequenz (HF) in Ruhe und während standardisierter Belastung.

Methodik

Es wurden 34 gesunde Männer (Alter 40 ± 12 Jahre) rekrutiert. Keiner der Probanden nahm regelmäßig Medikamente ein. Kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen wurden durch Anamneseerhebung, körperliche und apparative Untersuchungen sowie ein Laborscreening weitestgehend ausgeschlossen. Bei allen Probanden erfolgten vor Studienbeginn (prä) und nach 6 Wochen (post) BD- und Herzfrequenzmessungen nach 5-minütiger Ruhephase in halbsitzender Position auf dem Ergometer sowie während und nach standardisierter Ergometrie. Das Körpergewicht und die Körpergröße wurden gemessen und der Body-Mass-Index ermittelt.

Ergometrie

Die Ergometrie erfolgte auf einem Fahrradergometer (Modell Schwarzer EL900B) in halbsitzender Position (45° Neigung) mit 50–100 Watt (Steigerung 10 W/Minute). Während der Belastung wurde kontinuierlich ein EKG abgeleitet und daraus die HF registriert. Der BD wurde in den letzten 20 Sekunden der jeweiligen Belastungsstufe und bis zur 5. Minute nach der Belastung auskultatorisch am liegenden rechten Oberarm gemessen. Die BD-Messung erfolgte nach der Methode von Riva-Rocci und Korotkoff mittels Quecksilbermanometer mit einer Messgenauigkeit von 2 mmHg und manuell aufpumpbarer BD-Manschette. Auf die passende Größe der BD-Manschette wurde geachtet.

Die Erhebung der Messparameter erfolgte standardisiert entsprechend den Empfehlungen der WHO/International Society of Hypertension [15] sowie des Internationalen Seminars für Ergometrie [16] und wurde von demselben erfahrenen Untersucher durchgeführt.

Die Probanden wurden unter anderem dazu angehalten, 12 Stunden vor der Untersuchung insbesondere keinen Alkohol, größere Mahlzeiten oder Koffein einzunehmen. Alle Messungen erfolgten an einem arbeitsfreien Samstagvormittag, so dass der Aspekt der tageszeitlich abhängigen Schwankungen des Ruhe-BD weitestgehend vernachlässigt werden konnte.

Nach der Eignungsuntersuchung nahmen alle Probanden täglich am Abend 100 g Bitterschokolade mit einem 70-prozentigen Kakaoanteil vom gleichen Fabrikat über einen Zeitraum

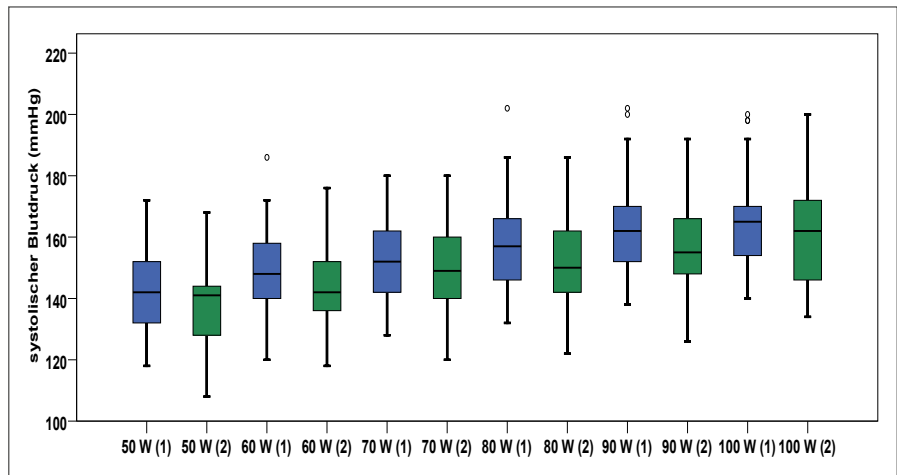


Abbildung 1: Systolischer Blutdruck während Ergometrie (50–100 Watt) vor (blau) und nach (grün) 6-wöchigem Schokoladenkonsum

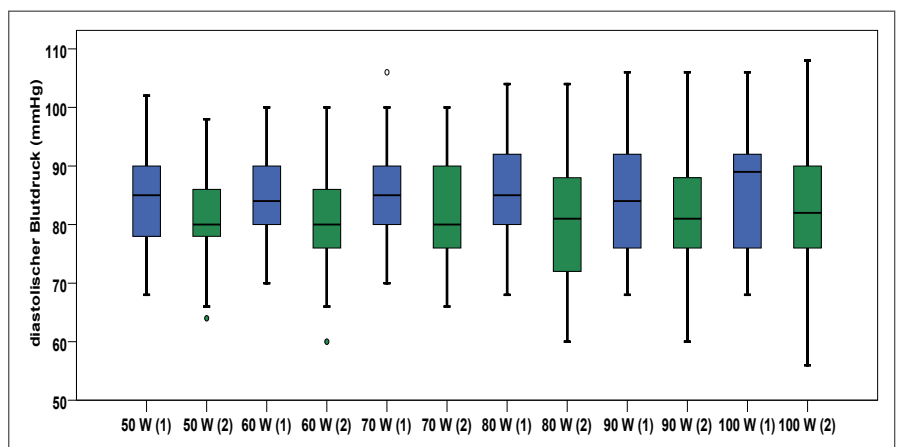


Abbildung 2: Diastolischer Blutdruck während Ergometrie (50–100 Watt) vor (blau) und nach (grün) 6-wöchigem Schokoladenkonsum

von sechs Wochen ein. Das Behandlungsintervall begann jeweils direkt am Tag der ersten Untersuchung und endete einen Tag vor der Zweituntersuchung. Bei allen Probanden erfolgten dann erneute BD- und HF-Messungen ebenfalls an einem arbeitsfreien Samstag jeweils zur gleichen Zeit wie bei der Eingangsuntersuchung. Die Datenerhebungen nach Beendigung der Interventionszeit erfolgte immer mindestens 12 Stunden nach dem letzten Schokoladenkonsum.

Die Probanden wurden zugleich angehalten, ihre normale Nahrungsaufnahme nicht zu verändern und von einer gezielten Gewichtsreduktion sowie zusätzlicher körperlicher Aktivität abzusehen. Alle Probanden versicherten, bisher keiner regelmäßigen sportlichen Aktivität nachzugehen.

Alle Probanden wurden zuvor über den Zweck der Studie aufgeklärt und gaben vor Beginn der Studie eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme sowie zur anonymisierten Datenerfassung und -auswertung ab.

Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., USA) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

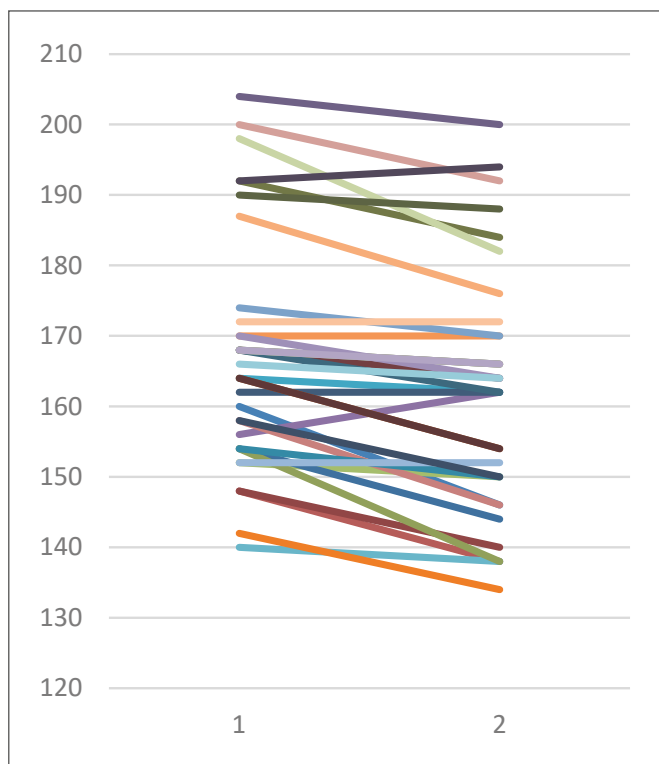


Abbildung 3: Systolischer Blutdruck (mmHg) bei 100 Watt vor (1) sowie 6 Wochen nach regelmäßigem Schokoladenkonsum (2)

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Shapiro-Wilk-Test: $p < 0,05$), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Shapiro-Wilk-Test: $p \geq 0,05$). Bei den Mittelwertvergleichen wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Zwei verbundene, normalverteilte Stichproben wurden mittels des t-Tests für gepaarte Stichproben verglichen, dagegen wurden zwei verbundene, nicht normalverteilte Stichproben durch den Wilcoxon-Test überprüft. Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p -Wert $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Ergebnisse

Bei der Kontrolluntersuchung nach 6-wöchigem Schokoladenkonsum war der systolische BD (sBD) im Liegen im Vergleich zur Erstuntersuchung mit 130 ± 11 mmHg um im Mittel 3 mmHg niedriger ($p = 0,036$; 95 % CI: -6,24–1,17). Der diastolische BD (dBD) im Liegen zeigte eine identische Reduktion um ebenfalls 3 mmHg ($p = 0,04$; 95 % CI: -5,06–0,47).

Während der Ergometrie waren sowohl der sBD als auch der dBD bei allen Belastungsstufen nach dem 6-wöchigen Schokoladenkonsum niedriger. Der systolische BD bei 100 Watt war von 167 ± 17 auf 162 ± 18 mmHg gesenkt ($p = 0,001$; 95 % CI: -7,4–4,07). Zwei Probanden (5,9 %) zeigten einen leichten Anstieg des sBD bei 100 Watt (Abb. 3). Der diastolische Druck wurde von 87 ± 10 auf 83 ± 11 mmHg gesenkt ($p = 0,011$; 95 % CI: -6,67–0,98) (Abb. 1–3).

Tabelle 1: Stoffwechselfparameter und BMI vor und nach 6-wöchigem Schokoladenkonsum

Parameter	Vor	Nach	p
Cholesterin (mg/dl)	200 ± 44	195 ± 47	0,107
HDL-Cholesterin (mg/dl)	55 ± 16	57 ± 16	0,181
LDL-Cholesterin (mg/dl)	126 ± 41	121 ± 43	0,087
Triglyzeride (mg/dl)	130 ± 71	121 ± 63	0,194
Glukose (mg/dl)	83 ± 10	84 ± 8	0,29
HbA1c (%)	$5,4 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,4$	0,246
BMI (kg/m ²)	$24,6 \pm 3,2$	$24,6 \pm 3,3$	0,228

Die HF war sowohl in Ruhe als auch insbesondere bei 100 Watt nahezu identisch ($p = 0,869$).

Das Körpergewicht war nach dem Beobachtungszeitraum unverändert ($82 \pm 10,6$ bzw. $82,2 \pm 10,7$ kg), so dass daraus auch ein unveränderter BMI resultierte (Tab. 1). Negative Veränderungen des Lipid- und Glukosestatus traten ebenfalls nicht auf (Tab. 1).

Diskussion

Nach sechswöchigem regelmäßigem Schokoladenkonsum waren sowohl der BD in Ruhe als auch insbesondere während standardisierter submaximaler Belastung signifikant gesenkt. Betrachtet man die in der ADVANCE-Studie [17] durch eine zusätzliche medikamentöse Therapie erzielte BD-Senkung von im Mittel $5,6 / 2,2$ mmHg, bei der eine signifikante Reduktion der Morbidität von 9–21 % und der Mortalität von 14–18 % registriert wurde, so lässt schon eine geringe BD-Senkung auf Dauer auch eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos erhoffen. Ob durch eine durch regelmäßigen Schokoladenkonsum hervorgerufene BD-Senkung auch die kardiovaskuläre Mortalität gesenkt werden kann, bleibt jedoch mangels prospektiver Langzeitstudien bisher noch ungeklärt.

Die BD-Senkung von 3 mmHg in Ruhe erscheint trotz Standardisierung der Messung jedoch insbesondere unter Betrachtung der möglichen Variabilität und damit auch reduzierten Reproduzierbarkeit des Ruhe-BD dennoch gering. In der EPIC-Studie wurden vergleichbare BD-Senkungen nachgewiesen. Hier wurde nicht, wie häufig bei Ernährungsstudien, der Verzehr durch Fragebögen, sondern durch Messung der Metaboliten der Flavanole ermittelt und mit der Blutdrucksenkung korreliert [18]. Probanden mit hohem Flavanol-Verzehr hatten einen durchschnittlich 2 mmHg niedrigeren Blutdruck. Bereits durch regelmäßigen Verzehr schon geringer Mengen dunkler Schokolade (6,3 g entsprechend 30 mg Polyphenole) über einen jedoch deutlich längeren Beobachtungszeitraum von 18 Wochen wurde eine wie in der vorliegenden Studie vergleichbare Senkung des sBD in Ruhe von 2,9 mmHg nachgewiesen. Die Senkung des dBD war hingegen in der Studie von Taubert et al. [19] mit nur 1,9 mmHg geringer.

Eine BD-Messung während standardisierter submaximaler Ergometrie zeigt hingegen eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit, die sowohl vom Untersucher als auch vom Tageszeitpunkt unabhängig ist [20]. Zudem lassen sich durch den Be-

lastungsdruck, unabhängig vom Ruhe-BD, auch das Risiko für eine spätere Hochdruckentwicklung [12, 21] sowie auch das zukünftige kardiovaskuläre Risiko besser einschätzen [11, 13, 14, 22].

In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie bei gesunden Männern mittleren Alters konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass das Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) mit dem sBD bei moderater Belastung (100 Watt) kontinuierlich und unabhängig vom BD in Ruhe ansteigt [23]. So hatten die Probanden mit einem sBD von 165 mmHg bei 100 Watt Belastung im Verlauf von nur 7 Jahren eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eine KHK zu entwickeln im Vergleich zu denen mit einem sBD von 160 mmHg. Vor Beginn der gegenwärtigen Studie betrug der systolische BD bei 100 Watt 167 mmHg (siehe Ergebnisse).

Das Körpergewicht blieb unverändert. Eine Zunahme des Gewichts wäre durch den zusätzlichen Schokoladenkonsum zu erwarten gewesen. Jedoch berichteten die Probanden, dass sie nach dem Verzehr von 100 g Bitterschokolade aufgrund des nachfolgenden Sättigungsgefühls wiederholt die folgende Mahlzeit reduziert haben. Negative Veränderungen des Lipid- und Glukosestatus traten zudem nicht auf.

Es ist nach wie vor unklar, welches die optimale Dosis und Interventionsdauer ist, um eine protektive Wirkung hinsichtlich der BD-Entwicklung und des kardiovaskulären Risikos zu erzielen. Einer Metaanalyse zufolge scheinen eher moderate Mengen günstig zu sein, hingegen kann ein übermäßiger Konsum aufgrund der Kalorien sowie des Zuckers, der Milch und des Fettanteils in Schokoladenprodukten jedoch, insbesondere auch bei Diabetikern und Übergewichtigen, negative Effekte hervorrufen [24]. Bei Menschen mit höherem Ausgangs-BD ist nach einer Subgruppenanalysen der EPIC-Studie der Effekt eher stärker [18]. Auch bei älteren Probanden konnte durch flavanolhaltigen Kakao eine stärkere Vasodilatation als bei jüngeren Probanden nachgewiesen werden [25]).

Andere Untersuchungen belegen vasodilatierende Eigenschaften in Arteriolen mit konsekutiv verbesserter Perfusion im peripheren Stromgebiet [26] als auch eine Zunahme der Koronardurchblutung [27, 28]. Nur wenige Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen flavanolreichem Kakao und dem BD [29, 30]. Analysen der Daten lassen jedoch vermuten, dass z. B. die Einnahmedauer von nur zwei Wochen offensichtlich zu gering war.

Verschiedene Mechanismen, die für die BD-Senkung verantwortlich sein können, müssen diskutiert werden. Dunkle Schokolade enthält das Flavanol Epicatechin, das für eine vermehrte Stickoxidproduktion sorgt, mit der Folge einer Zunahme der Vasodilatation [31]. Ob es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung oder eine optimale Dosis gibt, ist gegenwärtig noch unklar. Bereits nach Verzehr von nur einmalig 40 g dunkler Schokolade mit 85 % Kakaoanteil zeigte sich im Gegensatz zu Milkschokolade schon nach zwei Stunden eine verbesserte Endothelfunktion und in der Folge eine signifikante Zunahme der Gehstrecke bei pAVK-Patienten. Zugleich konnte auch hier eine Steigerung der NO-Produktion sowie eine „Down-Regulation“ des Vasokonstriktors NOX2 nachgewiesen werden

[32]. In einer placebokontrollierten Studie waren bereits nach zwei Wochen bei jedoch zweimal täglicher Einnahme von 450 mg eines kakaoflavonolreichen Testgetränks die Endothelfunktion verbessert und der BD in Ruhe signifikant gesenkt. Die HF blieb dabei unverändert [33].

In Tierversuchen ergaben sich Hinweise, dass die vasodilatative Wirkung der Flavonoide durch Hemmung der Aktivität des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) bedingt sein könnten [34]. Weiterhin wurde die Hypothese geäußert, dass Flavanole auch Einflüsse auf das autonome Nervensystem ausüben [35]. In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass Flavanole und deren Metaboliten die Blut-Hirnschranke passieren, so dass auch vermutet werden muss, dass Flavanole über den Einfluss auf zentrale Regulationsvorgänge auch den BD beeinflussen [36].

■ Limitationen

Man kann hierbei durchaus diskutieren, ob eine zusätzliche 24-Stunden-BD-Messung sinnvoll gewesen wäre. Das war jedoch in dieser Studie aus logistischen Gründen nicht möglich, da, wie im Methodik-Teil vermerkt, um eine optimale Standardisierung zu erzielen, alle Probanden an einem arbeitsfreien Sonnabendvormittag untersucht wurden. Eine 24-Stunden-BD-Messung hätte, da zudem auch nicht die dann erforderliche Anzahl von Messgeräten zur Verfügung stand, somit nicht zeitnah stattfinden können. Zudem handelte es sich bei den untersuchten Probanden nicht um Patienten einer medizinischen Institution, sondern um gesunde freiwillige Probanden. Selbst im Praxisalltag ist die 24-Stunden-BD-Messung nach Erfahrung der Autoren bei Patienten ein nur wenig akzeptiertes Verfahren. Zudem wird auf die in der Diskussion bereits aufgeführten wesentlichen Vorteile der BD-Messung während standardisierter submaximaler Ergometrie auch gegenüber der 24-Stunden-BD-Messung verwiesen.

Sicherlich wären auch weitere Daten zur Hämodynamik wünschenswert. Da diese jedoch genauso wenig gut reproduzierbar sind wie der Ruhedruck und nichtinvasive Messungen mit den derzeit verfügbaren Geräten während körperlicher Belastungen bisher nicht validiert sind, wurde darauf verzichtet.

Ein Cross-over-Design bzw. eine nochmalige Untersuchung der Probanden nach Beendigung des Schokoladenkonsums wäre wünschenswert gewesen und würde die Ergebnisse noch erhärten. Das war wie auch ein längerer Untersuchungszeitraum aufgrund der mangelnden Bereitschaft der Probanden leider nicht möglich. Die vorliegende Studie kann daher auch den Anspruch auf Kausalität nicht mit letzter Sicherheit herstellen.

■ Zusammenfassung

Nach regelmäßigem Schokoladenkonsum mit einem hohen Kakaoanteil war sowohl eine Senkung des sBD und dBD sowohl in Ruhe als auch insbesondere während einer standardisierten submaximalen Belastung nachweisbar. Eine Gewichtsreduktion als Ursache konnte ausgeschlossen werden. Ursächlich für die BD-Senkung wird eine Vasodilatation durch die im Kakao enthaltenen Flavanole diskutiert.

Man sollte jedoch berücksichtigen, dass Schokolade und Kaka-Flavanole kein Synonym sind und dass Schokolade durch sehr unterschiedliche Mengen an Kakaoflavanolen enthält, was überwiegend von der Ernte und Verarbeitung des Kakaos abhängt. Zudem gibt es viele Schokoladenprodukte, die reich an Zucker, gesättigten Fettsäuren und Kalorien sind und viele, bei denen der Flavanol-Anteil gering ist.

Prof. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Prof. h. c. Reinhard G. Ketelhut



Prof. Dr. Dr. Reinhard G. Ketelhut studierte Sportwissenschaft, Mathematik und Humanmedizin und ist Sportwissenschaftler und Facharzt für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Kardiologie und Sportmedizin. Er ist zertifizierter Clinical Hypertension Specialist of the European Society of Hypertension, qualifizierter Hypertensiologe der Deutschen Hochdruckliga sowie Fellow of the American College of Sports Medicine (FACSM).

Er sammelte seine klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen in Deutschland, Australien, Amerika, China und der Schweiz. Als Sportmediziner und examinierter und promovierter Sportwissenschaftler widmet sich Herr Ketelhut insbesondere der Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen.

Seit seiner Habilitation lehrt er in der Inneren Medizin und Kardiologie am Universitätsklinikum Charité Berlin sowie in der Sportmedizin am Institut für Sportwissenschaft an der Humboldt-Universität zu Berlin.

Nach seiner klinischen Ausbildung war er Leiter der Abteilung Kardiologie und Sportmedizin im Centrovital Berlin, Ärztlicher Direktor und Chefarzt einer Rehabilitationsklinik in Deutschland und Medical Director des Diagnostic and Prevention Center (DaP) in St. Moritz, Schweiz. Seit vielen Jahren ist er Medical Director des Medical Center Berlin (MCB).

Von seiner wissenschaftlichen Tätigkeit zeugen mehr als 300 Publikationen, zahlreiche Vorträge im In- und Ausland sowie mehrere Wissenschaftspreise. Er ist in zahlreichen Fachgremien vertreten und war viele Jahre 1. Vorsitzender der Berliner Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-erkrankungen (BGPR e.V.) dem Berliner Landesverband der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-erkrankungen (DGPR e.V.). Er war Kongresspräsident der Jahreskongresse der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-erkrankungen (DGPR e.V.) sowie der Deutschen Hochdruckliga.

■ Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

■ Danksagung

Die Autoren danken Frau Barbara Engert vom Institut für Medizinische Informatik der Charité Berlin und Frau Dr. med. Tanja Kottmann für die statistische Auswertung, Beratung und Grafikgestaltung sowie bei der MTA Frau Stella Kohler vom Medical Center Berlin, die bei der Durchführung der Untersuchungen assistierte.

Literatur:

- Higginbotham E, Taub PR. Cardiovascular benefits of dark chocolate? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015; 17: 54.
- Larsson SC, Åkesson A, Gigante B, Wolk A. Chocolate consumption and risk of myocardial infarction: a prospective study and meta-analysis. *Heart* 2016; 102: 1017–22.
- Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 401–5.
- Petrone AB, Gaziano JM, Djoussé L. Chocolate consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1372–6.
- Kwok CS, Boekholdt SM, Lentjes MA, Loke YK, et al. Habitual chocolate consumption and risk of cardiovascular disease among healthy men and women. *Heart* 2015; 101: 1279–87.
- Mostofsky E, Berg Johansen M, Tonnelland A, Chahal HS, Mittleman MA, Overvad K. Chocolate intake and risk of clinically apparent atrial fibrillation: the Danish Diet, Cancer and Health Study. *Heart* 2017; 103: 1163–7.
- Balzer J, Rassaf T, Heiss C, Kleinbongard P et al. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients: a double-masked, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2141–9.
- Hollenberg NK, Martinez G, McCollough M, Meinking T, Passan D, Preston M. Aging, acculturation, salt intake, and hypertension in the Kuna of Panama. *Hypertens* 1997; 29: 171–6.
- Hollenberg NK, Rivera A, Meinking T, Martinez G, McCollough M, Passan D. Age, renal perfusion and function in island-dwelling indigenous Kuna Amerinds of Panama. *Nephron* 1999; 82: 131–8.
- Chevaux KA, Jackson L, Villar ME, Mundi JA, Commisso JF, Adamson GE. Proximate mineral and procyanidine content of certain foods and beverages consumed by the Kuna Amerinds of Panama. *J Food Comp Anal* 2001; 14: 553–63.
- Le V, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Progr Cardiovasc Dis* 2008; 51: 135–60.
- Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 691–5.
- Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19: 1343–8.
- Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertens* 1992; 20: 333–9.
- Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1009–60.
- Mellerowicz H, Hansen G. Agreement of the research committee of the ICSPE for the international standardization. In: Mellerowicz H, Hansen G (eds). *International seminar of ergometry*. Ergon, Würzburg, 1986; 314–21.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
- Ottaviani JI, Britten A, Lucarelli D, Luben R, et al. Biomarker-estimated flavan-3-ol intake is associated with lower blood pressure in cross-sectional analysis in EPIC Norfolk. *Sci Rep* 2020; 10: 17964.
- Taubert D et al.: Effects of low habitual cocoa on blood pressure and bioactive nitric oxide. A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 49–60.
- Franz IW, Lohmann FW. Reproduzierbarkeit des Blutdruckverhaltens während und nach Ergometrie bei Hochdruckkranken. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107: 1379–84.
- Matthews CE, Pate RR, Jackson KI, Ward DS, Macera CA, Kohl HW, Blair SN. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 29–35.
- Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts cardiovascular mortality in middle-aged men. *Hypertens* 1994; 24: 56–62.
- Mariampillai JE, Liestøl K, Kjeldsen SE, Prestgaard EE, et al. Exercise systolic blood pressure at moderate workload is linearly associated with coronary disease risk in healthy men. *Hypertens* 2020; 75: 44–50.
- Krittanawong C, Narasimhan B, Wang Z, Hahn J, et al. Association between chocolate consumption and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2020; Jul 22; 2047487320936787. doi: 10.1177/2047487320936787 [Online ahead of print].
- Fisher ND, Hollenberg NK. Aging and vascular responses to flavanol-rich cocoa. *J Hypertens* 2006; 24: 1575–80.
- Fisher ND, Hughes M, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J Hypertens* 2003; 21: 2281–6.
- Lammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, et al. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation* 2007; 116: 2376–82.
- Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Murayama T, Nakamura K, Wakatsuki Y, Daimon M, Komuro I. Acute effect of oral flavonoid-rich dark chocolate intake on coronary circulation, as compared with non-flavonoid white chocolate, by trans-thoracic Doppler echocardiography in healthy adults. *Int J Cardiol* 2009; 131: 424–9.
- Balzer J, Rassaf T, Heiss C, Kleinbongard P, et al. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients: a double-masked, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2141–9.
- Muniyappa R, Hall G, Kolodziej TL, Karne RJ, Crandon SK, Quon MJ. Cocoa consumption for 2 wk enhances insulin-mediated vasodilation without improving blood pressure or insulin resistance in essential hypertension. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1685–96.
- Loffredo L, Carnevale R, Perri L. NOX2-mediated arterial dysfunction in smokers: acute effect of dark chocolate. *Heart* 2011; 97: 1776–81.
- Loffredo L, Perri L, Catasca E, Pgnatelli P, et al. Dark chocolate acutely improves walking autonomy in patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001072.
- Hess C, Sansona R, Karimi H, Krabbe M, et al. Impact of cocoa flavanol intake on age-dependent vascular stiffness in healthy men: a randomized, controlled, double-masked trial. *Age (Dordr)* 2015; 37: 9794.
- Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 229–34.
- Akita M, Kuwahara M, Itoh F, Nakano Y, Osakabe N, Kurosawa T, Tsubone H. Effects of cacao liquor polyphenols on cardiovascular and autonomic nervous functions in hypercholesterolaemic rabbits. *Bas Clin Pharmacol Tox* 2008; 103: 581–7.
- Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavanols and its influence on cognitive performance. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 716–27.

Renale Sympathikusdenervierung – Neue Aspekte 2021*

T. Weber

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren konnte durch randomisierte Studien mit Sham-Kontrollgruppen ein klarer Nachweis für die Blutdrucksenkung durch Radiofrequenz- oder Ultraschall-basierte renale Sympathikusdenervierung erbracht werden. Dies gilt in Abwesenheit oder Anwesenheit antihypertensiver Medikamente. Weitere wichtige Aspekte wie die Auswahl der optimalen Patientengruppe(n) oder der intraprozedurale Nachweis einer effektiven Ablation sind Gegenstand intensiver Forschung. Daten über zumindest 3 Jahre belegen die Sicherheit der Intervention. Ein Einsatz der Methode in der klinischen Routine

wird derzeit in internationalen und nationalen Guidelines nicht empfohlen.

Schlüsselwörter: Renale Sympathikusdenervierung, Blutdrucksenkung, Sicherheit, Sham-kontrollierte klinische Studie

Abstract: Renal sympathetic denervation.

New aspects 2021: Recently, randomized sham controlled trials clearly established the blood pressure lowering effect of radiofrequency- or ultrasound- based renal sympathetic denervation. This holds true in the absence or presence of antihypertensive drugs. Important aspects

such as the selection of optimal patient groups or intraprocedural markers of effective ablation are currently under intensive investigation. Longtime data prove the safety of the method. At present, the use of renal sympathetic denervation in clinical routine is not recommended in international and national guidelines. **J Hypertension 2021; 25 (1): 11–4.**

Key words: Renal sympathetic denervation, blood pressure lowering, safety, sham-controlled clinical trial

■ Einleitung

Eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems ist eine der wesentlichen Ursachen für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der primären (früher: „essentiellen“) Hypertonie [1]. Diese Überaktivität lässt sich mit entsprechenden komplexen Messungen (Noradrenalin-Spillover, „muscle sympathetic nerve activity“) nachweisen. Im klinischen Alltag ist der Einsatz von Medikamenten, die dieser Überaktivierung entgegenwirken (Alpha-Blocker, Betablocker, zentrale Antisymphathikotika), zur Behandlung von Bluthochdruck häufig.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, vor der Entwicklung antihypertensiver Medikamente, wurden chirurgische Eingriffe zur Reduktion des Sympathikotonus (Splanchnikektomie) und damit des Blutdrucks erfolgreich durchgeführt [2], aber wegen starker Nebenwirkungen wieder verlassen. Eine minimal-invasive Variante, die kathetergestützte renale Sympathikusdenervierung (RDN), wurde 2009 vorgestellt [3]. Die Idee dahinter war, dass die sympathische Versorgung der Nieren (sowohl efferent als auch afferent [4]) eine besonders große Bedeutung für die Blutdruckregulation hat [5]. Tatsächlich wurden in den ersten unkontrollierten [3] und dann auch in randomisierten [6] Studien, die bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie durchgeführt wurden, beträchtliche Blutdrucksenkungen bei nur geringem Nebenwirkungsprofil beobachtet.

Es folgte in kurzer Zeit die Entwicklung zahlreicher neuer Devices, sowie in einigen Ländern eine rasche Übernahme der RDN in den klinischen Alltag. In Österreich wurden nach dem Beginn 2010 mit 35 Eingriffen im Jahr 2012 bereits 151 Eingriffe durchgeführt [7]. Diese exponentielle Entwicklung wurde nach Veröffentlichung der unerwarteten Ergebnisse der

SYMPPLICITY-HTN-3-Studie [8] gestoppt. In dieser randomisierten, Sham-kontrollierten Studie wurden 535 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie mittels RDN oder Sham-Eingriff behandelt. Die Intervention erfolgte mittels Radiofrequenzablation mit dem steuerbaren Symplicity-Katheter, der eine einzige Ablationselektrode aufwies. Der systolische Office-Blutdruck (oSBD) nach 6 Monaten (primärer Endpunkt) war in der RDN-Gruppe um 14,1 mmHg und in der Sham-Gruppe um 11,7 mmHg gefallen, der Unterschied war statistisch nicht signifikant und klinisch nicht relevant. Der Unterschied im 24-Stunden-SBD betrug knapp 2 mmHg. In umfangreichen Nachanalysen wurden verschiedene Problemfelder der Studie identifiziert, u. a. eine häufig inkomplette Denervierung (mangelnde Erfahrung der Interventionalisten) und starke Schwankungen in der tatsächlich eingenommenen Medikation (die die Effekte der RDN verwässert haben könnten).

Im Gegensatz zu den neutralen Ergebnissen von SYMPPLICITY-HTN-3 standen die Resultate der DENERHTN-Studie [9]. Hier wurden 106 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie zu einer standardisierten antihypertensiven Stufentherapie alleine oder mit RDN randomisiert. Die Intervention wurde mit einem Ultraschall-basierten Katheter durchgeführt. Primärer Endpunkt war der Abfall des Tages-Durchschnitts des SBD nach 6 Monaten (primärer Endpunkt). Dieser war in der RDN-Gruppe um 5,9 mmHg größer als in der Nicht-RDN-Gruppe, was sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant war. Aufgrund der offenen Fragen nach SYMPPLICITY-HTN-3 und der vorhandenen positiven Signale, sowie auch des in allen Studien guten Sicherheitsprofils der RDN wurden nach umfangreichen Diskussionen neue Studienprogramme begonnen (s. u.).

■ Neue Studien zur Effektivität der RDN

In den vergangenen Jahren wurden mehrere randomisierte, Sham-kontrollierte Studien zur RDN durchgeführt, teils mit einem Multi-Elektroden-Radiofrequenz-Katheter (SPYRAL HTN OFF MED [10], SPYRAL HTN ON MED [11], SPYRAL HTN OFF MED Pivotal [12], Desch et al. [13]), teils mit einem Multi-Elektroden-Radiofrequenz-Ballon (REDUCE

* Nachdruck aus J Kardiologie 2021; 28 (3–4): 94–7.

Eingelangt und angenommen am 02.11.2020

Aus der Abteilung für Innere Medizin 2 (Kardiologie und Intensivmedizin), Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas Weber, FESC, Abteilung für Innere Medizin 2 (Kardiologie und Intensivmedizin), Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: thomas.weber3@liwest.at

Tabelle 1: Randomisierte, sham-kontrollierte Studien zur Blutdrucksenkung durch renale Denervierung.

Akronym	Technik	Patienten	24-Stunden-BD Baseline (RD/ Sham) (mmHg)	Patientenzahl (RDN/Sham)	Primärer End- punkt	Blutdrucksenkung (RDN/Sham) (mmHg)*	Blutdruck- differenz (mmHg)*
SPYRAL HTN OFF MED	RF	ohne AH	153/99//152/99	38/42	24-Std-DS 3 Mon	-5,5/-4,8//0,5/-0,4	-5,0/-4,6
SPYRAL HTN ON MED	RF	1-3 AH	152/97//151/98	38/42	24-Std-DS 6 Mon	-9/-6//1,6/-1,9	-7,0/-4,3
SPYRAL HTN OFF MED pivotal	RF	ohne AH	151/98//151/99	166/165	24-Std-DS 3 Mon	-4,7/-3,7//0,6/-0,8	-4,0/-3,1
RADIANCE- HTN SOLO	US	ohne AH	143/87//144/89	74/72	Tages-DS 2 Mon	-8,5/-5,1//2,2/-2,6	-6,3/-2,6
Desch et al.	RF	4,4/4,3 AH	140/78//140/81	35/36	24-Std-SBD 6 Mon	-7/-2,8//3,5/-2,1	-3,5/-0,7
REDUCE HTN: REINFORCE	RF	ohne AH	148/86 // 149/86	34 / 17	24-Std-BD 8 Wo 6 Mon	-5,3/-2,6//8,5/-4,6 (-16,7/-9,1//9,5/-5,5)	3,2/2,0 (-7,2/-3,6)

*Werte des 24-Stunden-Monitorings (Tagesdurchschnitt bei RADIANCE-HTN-SOLO, sonst 24-Stunden-Durchschnitt). AH: Antihypertensiva; RF: Radiofrequenz; US: Ultraschall

HTN: REINFORCE [14]), teils mit einem Ultraschall-basierten Katheter (RADIANCE-HTN SOLO [15] (Tab. 1). Während die Ultraschall-basierte RDN im Stamm der Nierenarterien durchgeführt wird, hat sich für die Radiofrequenz-basierte RDN mit dem Multi-Elektroden-Katheter gezeigt, dass Ablationen sowohl im Nierenarterien-Stamm als auch in den Nierenarterien-Ästen erforderlich sind [16], was durch das neue Design des Katheters auch möglich ist. Als Vergleich: In der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie wurden im Durchschnitt 11,2 Ablationen pro Patient im RDN-Arm durchgeführt, in der SPYRAL-HTN-OFF-MED-Studie allerdings 43,8 Ablationen. Die exakte und konsequente Durchführung der Ablation wurde durch konsequentes „Proktoring“ in den Studien gewährleistet. Besonders die Studien, die bei Patienten durchgeführt wurden, die keine antihypertensiven Medikamente einnahmen (SPYRAL HTN OFF MED, SPYRAL HTN OFF MED pivotal, RADIANCE-HTN SOLO), können aufgrund des aufwendigen Studiendesigns (Randomisierung, Sham-Kontrollgruppe, Qualität der Durchführung der Studien) sowie des Fehlens von medikamentösen Einflüssen als „Proof of concept“ für die antihypertensive Wirksamkeit der RDN gelten.

Aufgrund der prinzipiell positiven Entwicklung gibt es auch wieder neuere technische Entwicklungen. Neben den bekannten Wirkprinzipien Radiofrequenzablation und Ultraschall-basierte Ablation erscheint die Injektion kleiner Mengen von Alkohol in den perivaskulären Raum der Nierenarterien zur Neurolyse interessant. Eine offene Studie zeigte eine relevante Blutdrucksenkung nach 6 Monaten [17]. Die Ergebnisse der laufenden Sham-kontrollierten Studien sind aber abzuwarten.

■ Wann ist mit einer optimalen Blutdrucksenkung durch RDN zu rechnen?

Die nun grundsätzlich gut belegte Blutdrucksenkung durch RDN unterliegt aber – wie auch die medikamentöse Blutdrucksenkung [18] – einer ausgeprägten individuellen Schwankungsbreite. Eine der Kernfragen im Jahre 2021 ist somit jene nach der richtigen Patienten-Auswahl, somit jener Patienten, bei denen mit einem möglichst guten Blutdruckeffekt gerechnet werden kann.

Es wurde eine lange Liste möglicher Prädiktoren einer guten BD-Senkung nach RDN untersucht. Das einzig wirklich konsistente Ergebnis ist die Tatsache, daß die BD-Senkung nach RDN direkt mit der Höhe des Ausgangs-BDs korreliert. Das bedeutet, dass es bei höherem Ausgangs-BD zu einer stärkeren BD-Senkung kommt. Dieses Phänomen ist aber nicht für die RDN spezifisch. Es wird nach dem österreichischen Neurologen und Psychiater Joseph Wilder (geb. 1895 in Ostgalizien, gestorben 1976 in USA) „Wilders principle“ genannt [19], der das „Ausgangswert-Gesetz“ erstmals 1931 beschrieben hat. Das Prinzip gilt ebenso für die medikamentöse BD-Senkung [19], aber auch die medikamentöse Lipidsenkung oder Herzfrequenzreduktion [19]. Bei der RDN ist das Prinzip bei Registerdaten, wie z. B. im österreichischen TREND-Register [20], und in Observationsstudien gut nachweisbar, in randomisierten Studien ebenso, wenn man die RDN-Gruppe und die Sham-Gruppe getrennt analysiert [21]. Dies legt nahe, dass der Effekt zumindest zum Teil ein statistischer ist und durch „regression to the mean“ erklärt werden kann. „Echte“ Effekte der RDN bzw. „echte“ Prädiktoren der BD-Senkung durch RDN könnte man nur durch eine statistische Korrektur um die Änderung des BDs, die in der Placebo-Gruppe (idealerweise: Sham-Gruppe) auftritt, ermitteln. Bei den meisten Studien, die Prädiktoren für die BD-Senkung nach RDN untersucht haben, handelt es sich allerdings um Observationsstudien ohne Placebo- (Sham-) Gruppe.

In diesen Untersuchungen wurden u. a. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Gewicht/Body-Mass-Index, Nierenfunktion und das Ausmaß des kardiovaskulären Risikos untersucht [22]. Die Ergebnisse sind meist inkonsistent, in den neueren Sham-kontrollierten Studien waren diese Parameter nicht mit einer besseren oder schlechteren BD-Senkung nach RDN assoziiert.

Erhöhte Gefäßsteifigkeit ist ein typischer Marker bei therapieresistenter Hypertonie [23]. In früheren Studien war eine isolierte systolische Hypertonie (ISH), die typisch für steife Gefäße ist und die häufigste Hypertonieform im Alter darstellt, mit einem schlechteren Ansprechen auf RDN assoziiert [24]. Dies führte dazu, dass ISH-Patienten nicht in die neueren RDN-Stu-

dien eingeschlossen werden konnten. Rezente Langzeitdaten aus dem Global-Symlicity-Register sprechen aber dafür, dass auch ISH-Patienten von einer RDN profitieren können [22]. Ein genaueres Maß für erhöhte Gefäßsteifigkeit – im Vergleich zum erhöhten Pulsdruck bei ISH – stellt eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit dar. In einer Observationsstudie mit invasiv gemessener Pulswellengeschwindigkeit war das Ansprechen auf RDN bei ISH-Patienten nur dann geringer, wenn sie eine höhere Pulswellengeschwindigkeit aufwiesen [25].

Pathophysiologisch ebenfalls gut erklärbar ist, dass in einer Observationsstudie ein Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Baroreflexsensitivität (die ja mit der Sympathikusaktivität korreliert) und dem Ansprechen auf RDN bestand [26].

Der Einfluss der Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz) auf die BD-Senkung nach RDN war in verschiedenen Studien ebenfalls inkonsistent [22, 27], ebenso der Einfluss der begleitenden antihypertensiven Medikamente [28].

Eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz könnte ein – allerdings insensitiver – Marker einer erhöhten Sympathikusaktivität sein. In der Sham-kontrollierten SPYRAL-HTN-OFF-MED-Studie kam es nach 3 Monaten zu einer geringen, aber signifikanten Abnahme der 24-Stunden-Herzfrequenz in der RDN-Gruppe, nicht aber in der Sham-Gruppe [29]. Eine 24-Stunden-Herzfrequenz über dem Median (73,5 Schläge/Minute) war ein Prädiktor für eine deutlich stärkere BD-Senkung durch RDN im Vergleich zur Sham-Gruppe.

■ Gibt es prozedurale Marker, die das Vorliegen einer kompletten RDN beweisen?

Im Gegensatz zu anderen Katheterinterventionen (z. B. Stentimplantation, Ablation bei Vorhofflimmern), bei denen intraprozedurale Parameter einer erfolgreichen Intervention etabliert sind, gibt es für die RDN keinen einfach erhebbaren prozeduralen Erfolgsmarker [4]. In einer *Post-hoc*-Analyse der SYMPLICITY-HTN-3-Studie war die Zahl der Ablationen ein Prädiktor für die BD-Senkung [21].

Zumindest für die RF-basierte RDN dürfte weiter etabliert sein, dass eine zirkumferentielle Ablation sowie Ablationen nicht nur in der Hauptarterie, sondern auch in deren Ästen für eine optimale Effektivität erforderlich sind. In einer Single-Center-Observationsstudie war das Auftreten von „Notches“ und Spasmen nach RF-basierter RDN mit einer besseren BD-Senkung assoziiert [30]. Möglicherweise könnte ein Mapping durch elektrische Stimulation renaler Nerven „Hot spots“ identifizieren, deren Ablation eine besonders gute BD-Senkung bringt. Dies wurde im Tierversuch gezeigt [31]. Beim Menschen wurde zumindest die problemlose Machbarkeit der Stimulation in Nierenarterien berichtet [32].

■ Wie sind die Sicherheitsdaten der Methoden?

Obwohl die RDN ein invasives Verfahren ist, sind die Daten zur prozeduralen Sicherheit exzellent. In den randomisierten Sham-kontrollierten Studien [8, 10–12, 15] liegen die Kom-

plicationsraten in den RDN-Gruppen durchwegs auf dem Niveau der Sham-Gruppen, sowohl für die Intervention als auch für die Nachsorgedauer von meist einem halben Jahr. In einem Langzeit-Register [22], das immerhin 1749 Patienten 3 Jahre nach RDN umfasst, lag die Rate an neu aufgetretenen > 70%igen Nierenarterienstenosen bei 0,3 % (6 von 1749). Kreatininanstiege > 50 % wurden in diesem Register bei 25 Patienten (1,4 %) berichtet. Insgesamt kann die RDN somit als sichere Methode betrachtet werden.

■ Die Rolle der Adhärenz und der Patienten-Präferenzen

In den initialen Studien, z. B. SYMPLICITY-HTN-3, wurden Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eingeschlossen, die unter antihypertensiver Kombinationstherapie standen (z. B. 5,2 Antihypertensiva in SYMPLICITY-HTN-3 [8]). Trotz der Vorgabe, die Medikation während der Studie nicht zu ändern, kam es in dieser Studie bei etwa 40 % der RDN- und Sham-Patienten zu einer Änderung der Dosis oder der antihypertensiven Substanzklasse. Die deutliche BD-Senkung in der Sham-Gruppe in SYMPLICITY-HTN-3 ist ein starkes Indiz für eine Änderung der Adhärenz während der Studie, allerdings wurde in dieser Studie noch kein laborchemisches Monitoring der Antihypertensiva durchgeführt. Dies war aber – aufgrund der Ergebnisse von SYMPLICITY-HTN-3 – eine der Änderungen im Design der neueren Studien und führte auch zu interessanten Beobachtungen: So ließen sich in den Studien, die explizit ohne antihypertensive Begleittherapie durchgeführt wurden, bei 14,5 % (SPYRAL HTN OFF MED [10]) und 7 % (SPYRAL HTN OFF MED Pivotal [12]) der Patienten Antihypertensiva nachweisen. In der SPYRAL-HTN-ON-MED-Studie [11] war die Adhärenz (definiert als nachweisbare Blutspiegel aller verordneten Antihypertensiva) während der Studiendauer variabel, sie betrug initial 62,5 %, nach 3 Monaten 55 % und nach 6 Monaten 62,5 %. Etwa ein Viertel der Patienten wechselte nach 3 und nach 6 Monaten von adhärenz zu nicht adhärenz oder umgekehrt.

Prinzipiell wäre die RDN als einmalige Intervention eine Möglichkeit, das Problem der variablen Adhärenz zu antihypertensiven Medikamenten zumindest teilweise zu umgehen. In einer Zusammenfassung von Patientenbefragungen [33] mit mehr als 1600 Patienten waren die Patienten, die noch keine Antihypertensiva einnahmen, die signifikante Nebenwirkungen bei Einnahme von Antihypertensiva erlitten und die Hypertonie als deutliches Problem ansahen, am ehesten bereit, sich einer RDN zu unterziehen.

■ Die Rolle der RDN in rezenten Guidelines

In den aktuellen Guidelines der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) [34], die 2018 und somit vor oder kurz nach Publikation der neueren RDN-Studien erschienen sind, wird die RDN für die Routinebehandlung der Hypertonie nicht empfohlen. Im Österreichischen Blutdruckkonsens 2019 [35] konnten die neueren Studien schon berücksichtigt werden. Auch hier wurde die RDN für die klinische Routine nicht empfohlen. Darüber hinaus wurde aber angeführt: „Bei ausgewählten Patienten mit resistenter Hypertonie und gesicherter Medikamenten-Com-

pliance (Screening in Blut oder Harn) und nach Abklärung an einem Spezial-Hypertoniezentrum kann die Anwendung eines interventionellen Verfahrens bei Scheitern der medikamentösen Therapie als Option gerechtfertigt sein, insbesondere im Hinblick auf das gute Sicherheitsprofil der RDN. Die Behandlung sollte idealerweise im Rahmen kontrollierter Studien oder klinischer Register stattfinden.“

Relevanz für die Praxis

- Die Blutdrucksenkung durch renale Sympathikusdenervierung kann als erwiesen betrachtet werden.
- Die RDN ist auch im Langzeitverlauf eine sichere Intervention.
- Im Mittelpunkt intensiver Forschung steht derzeit die Frage nach den Patientengruppen, bei denen eine RDN eine optimale Blutdrucksenkung bewirkt, sowie die Frage nach einem intraprozeduralen Marker für eine effektive Denervierung.
- Internationale und nationale Blutdruck-Guidelines empfehlen derzeit (noch?) keinen Einsatz der RDN in der klinischen Routine, wenngleich manche Patientengruppen eine einmalige Katheterintervention im Vergleich zu einer jahrelangen medikamentösen Blutdrucktherapie bevorzugen würden.

Interessenkonflikt

Vortragshonorare: Medtronic; Grants für wissenschaftliche Studien in Zusammenhang mit RDN: Medtronic

Literatur:

- Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1058–66.
- Smithwick RH. Surgical treatment of hypertension: the effect of radical (lumbo-dorsal) splanchnicectomy on the hypertensive state of one hundred and fifty-six patients followed one to five years. *Arch Surg* 1944; 49: 180–93.
- 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.
- Kiuchi MG, Esler MD, Fink GD, et al. Renal denervation update from the international sympathetic nervous system summit: JACC State-of-the-Art Review. *JACC* 2019; 73: 3006–17.
- DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 2003; 41: 621–4.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, 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.
- Mühlberger V, Ulmer H. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2015. *J Kardiologie* 2017; 24: 7–12.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1957–65.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390: 2160–70.
- Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2346–55.
- Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1444–51.
- Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1202–8.
- Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, et al. The REDUCE HTN: REINFORCE: randomized, sham-controlled trial of bipolar radiofrequency renal denervation for the treatment of hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 461–70.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2335–45.
- Mahfoud F, Tüney S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *JACC* 2015; 66: 1766–75.
- Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, et al. Alcohol-mediated renal denervation using the ptergine system infusion catheter for treatment of hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 471–84.
- Paz MA, de-La-Sierra A, Saez M, et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4071.
- Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *Eur Heart J* 2015; 36: 576–9.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, et al. Effects of renal denervation documented in the Austrian National Multicentre Renal Denervation Registry. *Plos One* 2016; 11: e0161250.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 219–27.
- Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal denervation in high-risk patients with hypertension. *JACC* 2020; 75: 2879–88.
- Alsharari R, Lip GYH, Shantsila A. Assessment of arterial stiffness in patients with resistant hypertension: Additional insights into the pathophysiology of this condition? *Am J Hypertens* 2020; 33: 107–15.
- Ewen S, Ukena C, Linz D, et al. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 193–9.
- Fengler K, Rommel KP, Hoellriegel R, et al. Pulse wave velocity predicts response to renal denervation in isolated systolic hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005879.
- Zuern CS, Eick C, Rizas KD, et al. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *JACC* 2013; 62: 2124–30.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, et al. Blood pressure changes after renal denervation are more pronounced in women and nondiabetic patients: findings from the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry. *J Hypertens* 2019; 37: 2290–7.
- Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J* 2020; 41: 1588–99.
- Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: data from SPYRAL HTN-OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 743–51.
- Weber T, Kellermair J, Witberg KT, et al. Changes in renal artery dimensions are associated with clinical response to radiofrequency renal denervation: a series of studies using quantitative angiography and intravascular ultrasound. *J Hypertens* 2017; 35: 2069–76.
- Lu J, Wang Z, Zhou T, et al. Selective proximal renal denervation guided by autonomic responses evoked by high-frequency stimulation in a preclinical canine model. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e001847.
- Tsioufis KP, Feyz L, Dimitriadis K, et al. Safety and performance of diagnostic electrical mapping of renal nerves in hypertensive patients. *EuroIntervention* 2018; 14: e1334–e1342.
- Schmieder RE, Kandzari DE, Wang TD, et al. Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension. *J Hypertens* 2021; 39: 162–8.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Weber T, Arbeiter K, Ardel F, et al. [Austrian Consensus on High Blood Pressure 2019]. *Wi Kii Wo* 2019; 131: 489–590.

Update on Hypertension Management 2020; 22: Nr. 75*

COVID-19 and RAS Blockers: A Pharmacology Perspective COVID-19 und RAS-Hemmer: Pharmakologische Sicht

A. H. Jan Danser

Department of Internal Medicine, Division of Pharmacology and Vascular Medicine,
Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

■ Einleitung

Während der Ausbreitung von SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus-2“) wurde bemerkt, dass Hypertonie, koronare Herzerkrankung und Diabetes, insbesondere bei älteren Patienten, die Empfänglichkeit für eine SARS-CoV-2-Erkrankung erhöhen [1, 2]. Patienten mit diesen Erkrankungen nehmen oft RAS-Blocker ein, wie z. B. Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE-) Hemmer oder Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker (ARB). Da ACE2 der Rezeptor ist, der dem Coronavirus das Eindringen in die Zelle ermöglicht, wurde vermutet, dass die RAS-Blocker *per se* die Ursache für eine erhöhte Infektanfälligkeit sind [2]. Sollte das stimmen, dann würde das implizieren, dass diese Medikamentengruppe nicht mehr für COVID-19-Patienten angewendet werden sollten. Jedoch würden die daraus resultierende Destabilisierung des Blutdrucks und die fehlende kardiovaskuläre Protektion ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall und Herzinfarkte herbeiführen.

Wie hoch ist daher die Evidenz für diese Theorie und sollten RAS-Blocker tatsächlich bei diesen Patienten abgesetzt werden?

■ Was ist ACE2?

ACE2 ist eine Monocarboxypeptidase, ein Enzym, das die Peptidbindung am C-terminalen Ende eines Proteins oder Peptids hydrolysieren kann. ACE2 erhielt 2000 den Namen aufgrund seiner Homologie mit ACE [3]. Jedoch – anders als ACE – wandelt ACE2 nicht Angiotensin I in Angiotensin II um und wird auch nicht durch ACE-Hemmer blockiert. ACE2 hydrolysiert Angiotensin-II [Angiotensin-(1-8), ein Peptid aus 8 Aminosäuren] in Angiotensin-(1-7) und Angiotensin-I [Angiotensin-(1-10)] in Angiotensin-(1-9) [4]. Zusätzlich hydrolysiert es weitere Peptide, u. a. Apelin, Opioide und Kinine. Obwohl Angiotensin-(1-7) und Angiotensin-(1-9) über organprotektive Eigenschaften verfügen dürften, die jene von Angiotensin-II aufheben, sind ihre normalen In-vivo-Spiegel meist unter der Nachweisbarkeitsgrenze. Die meisten Studien, die über protektive Effekte berichten, basierten auf einer Infusion dieser Peptide bei Nagetieren.

ACE2 ist ein membrangebundenes Enzym [4]. Die Spaltung seines Membranankers („shedding“) durch „A Disintegrin and Metalloproteinase 17“ (ADAM17), auch als „Tumour necrosis factor α converting enzyme“ bezeichnet, resultiert in seinem Auftreten in Körperflüssigkeiten in minimalen Mengen. In pathologischen Zuständen ist das „Shedding“ von ACE2 oft erhöht, was erhöhte Spiegel von löslichem ACE2 in Blut und Harn verursacht [5]. Interessanterweise ist Angiotensin-II – durch Hochregulation von ADAM17 – unter jenen Faktoren zu finden, die „Shedding“ erhöhen [6]. Üblicherweise ist die Hauptmenge von ACE2 jedoch membrangebunden, auch unter pathologischen Bedingungen. Folglich ist die ACE2-medierte Degradation von Peptiden von der membrangebundenen Version des Enzyms abhängig und nicht von der gelösten Variante, was dem entspricht, was wir von ACE wissen [4].

■ ACE2 und Coronavirus

Zusätzlich zu seiner Rolle als Carboxypeptidase zeigte sich überraschenderweise, dass ACE2 den Rezeptor für den Eintritt des SARS-Coronavirus darstellt. Eine Bindung an ACE2 benötigt die Oberflächeneinheit eines viralen Spikeproteins (S1), während der Zelleintritt auf einem „Priming“ durch die Serinprotease-Transmembran-Protease Serin-2 (TMPRSS2) beruht [7]. Zwei kürzlich publizierte Berichte bestätigten, dass SARS-CoV-2 auf die gleiche Weise in die Zelle eindringt [8, 9]. Die SARS-CoV-Bindung induziert eine ACE2-Downregulation [10]. In der Lunge tritt die ACE2-Expression in Typ-2-Pneumocyten und Makrophagen auf. Jedoch ist die pulmonale ACE2-Expression gering, verglichen mit anderen Organen wie Intestinum, Testes, Herz und Niere [11, 12].

■ ACE2 und RAS-Blocker

ACE-Hemmer werden oft mit ACE2-Hemmern verwechselt. Erstere inhibieren nicht ACE2 und es gibt derzeit keine ACE2-blockierenden Medikamente, die Patienten verschrieben werden können. Tierstudien berichten, dass manche ARBs die ACE2-Expression in Herz und Niere hochregulieren [13–16]. Ob ACE-Hemmer das Gleiche tun, ist weniger sicher [13]. Jedoch sind die Ergebnisse nicht einheitlich, benötigten hohe Dosen und variieren je nach RAS-Blocker und Organ. Es liegen keine Daten für die Lunge vor, den wichtigsten Virus-Eintrittsort. Verwirrend ist, dass Ergebnisse bei hochgradiger

*Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von J. Slany

RAS-Blockade (z. B. Gabe von 2 Blockern gleichzeitig) entgegengesetzt den Resultaten mit geringergradiger Blockade (Gabe von nur einem Blocker) sind [13]. Der Hauptgrund zur Untersuchung der ACE2-Expression lag in der Hoffnung, durch hohe ACE2-Spiegel die Bildung von Angiotensin (1-7) zu erleichtern, um dadurch den protektiven Effekt in Herz und Nieren zu erhöhen.

Hinsichtlich des Verhältnisses von Angiotensin II und ADAM17 sollte zwischen membrangebundenem und löslichem ACE2 unterschieden werden. Theoretisch sollte ein Anstieg des löslichen ACE2 (das erhöhtes Shedding impliziert) in weniger membrangebundenem ACE2 resultieren. Offensichtlich ist es das membrangebundene ACE2, das den Virus-eintritt erleichtert. Daher ist, wenn gefolgert wird, dass eine „Upregulation“ von ACE2 vorliegt, die Frage ausschlaggebend, ob es die membrangebundene oder lösliche Form betrifft.

Die Messung von membrangebundenem ACE2 ist technisch herausfordernd und daher geben Publikationen oftmals nur die Änderungen auf mRNA-Level wieder. Beim Menschen sind die Daten üblicherweise beschränkt auf Messungen der ACE2-Aktivität im Blut [17], was eine Zirkulation von löslichem ACE2-Protein in sehr niedrigen Mengen widerspiegelt. Ob dies eine Relevanz für membrangebundenes ACE2 hat, ist unbekannt und möglicherweise ist – wie oben erwähnt – die Relation invers. Wenn ARB membrangebundenes („tissue“-) ACE2 hochreguliert, geschieht dies möglicherweise aufgrund der AT1-Rezeptorblockade. Das impliziert, dass Angiotensin II den entgegengesetzten Effekt haben sollte – es sollte also membrangebundenes ACE2 runterregulieren.

Wie bereits erwähnt, ist es unwahrscheinlich, dass das Angiotensin II-induzierte Shedding einer solchen Down-Regulierung unterliegt. Akutstudien an ACE2-transfizierten Neuroblastom-Zellen haben gezeigt, dass Angiotensin II zusätzlich eine ACE2-Internalisation induziert und dabei die Anzahl der ACE2-Rezeptoren an der Zelloberfläche reduziert [18]. Ob das auch in nicht-transfizierten (natürlich ACE2-exprimierenden) Zellen, chronisch oder in vivo auftritt, ist unbekannt. Wenn man eine Schlüsselrolle für AT1-Rezeptoren annimmt, müssten Renin und ACE-Hemmer den gleichen richtungsweisenden Effekt wie ARBs aufweisen. Derzeit gibt es für diese Medikamente äußerst limitierte bzw. kaum vorhandene Daten zur Hochregulation von ACE2.

Sowohl ACE-Hemmer als auch ARBs beeinflussen den Angiotensin-Spiegel: ACE-Hemmer erhöhen das Angiotensin I, während ARBs beide – Angiotensin I und II – erhöhen. Es wurde argumentiert, dass erhöhte Angiotensin II-Spiegel eine erhöhte Substratlast am Enzym bewirken, was seine Hochregulierung verlangen würde [19]. Das gleiche könnte man für Angiotensin I annehmen, da es ebenso durch ACE2 hydrolysiert wird. In der Realität weist die Carboxypeptidase ACE2 multiple Substrate auf und eine Veränderung in ein oder zwei dieser Substrate (Angiotensin I und II, in fmol/mL-Level, also mehrere Größenordnungen unter der aktuellen ACE2-Konzentration) kann keinen bedeutenden Unterschied in der Substratlast ausmachen.

Gesamtgesehen gibt es Evidenz von Tierstudien, dass ARBs membrangebundenes ACE2 hochregulieren, ACE-Hemmer jedoch nicht. Die momentanen Daten sind oftmals widersprüchlich und variieren zwischen einzelnen ARBs und Geweben (z. B. Herz versus Niere). Selbst wenn die berichtete Hochregulation von Gewebs-ACE2 durch ARBs in Tierstudien auf den Menschen extrapoliert werden würde, würde das noch nicht den Nachweis erbringen, dass es einen SARS-CoV2-Eintritt erleichtert.

■ Günstiger Effekt von ACE2?

Während einer akuten Lungenerkrankung ist das alveoläre ACE2 runterreguliert [10]. Das würde den Angiotensin II-Metabolismus abschwächen, was in höheren lokalen Spiegeln dieses Peptids resultieren würde. Da Angiotensin II die alveoläre Permeabilität erhöht und eine Lungenschädigung fördert, könnte man spekulieren, dass erhöhte ACE2-Expression durch präventive ARB-Behandlung im Verlauf einer SARS-CoV2-Infektion protektiv wirken würde. Eine verringerte myokardiale ACE2-Expression erleichtert gleichermaßen Inflammation und Schädigung [20] und niedrige ACE2-Spiegel prädisponieren für Hypertonie, Diabetes sowie deren kardiovaskuläre Komplikationen [21, 22]. Wenn man die Vielzahl von ACE2-Substraten betrachtet, wäre es möglich, dass die protektiven Effekte auch andere als Angiotensin II umfasst.

Von dieser Perspektive aus könnte man erwarten, dass kardiovaskuläre Patienten eine niedrige ACE2-Expression aufweisen und daher geringer empfindlich für eine SARS-CoV2-Infektion sein könnten. Diese Infektion, wenn sie auftritt, würde deren Situation durch weiteres Absenken von ACE2 rasch verschlechtern [10]. Gleichzeitig würden RAS-Blocker, wenn sie ihre Wirkung durch ACE2-Upregulation ausüben, die attraktivsten Medikamente für diese Patienten darstellen [21, 23]. Jedoch ist derzeit keine dieser Aussagen klinisch geprüft.

■ Was brauchen wir jetzt?

Die vorliegenden Daten bieten keine zufriedenstellenden Details über die interessierenden Variablen, wie die Hypertonie-Diagnose und die verschriebenen antihypertensiven Medikamente, um die vorliegenden Hypothesen zu testen. Es fehlen geeignete Kontrollgruppen und es sollten Korrekturen für Alter und andere verfälschende Faktoren vorgenommen werden. Beispielsweise kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die RAS-Blocker nehmen, älter sind, einfach häufiger Hypertonie und Diabetes haben und daher empfänglicher für eine Virusinfektion sind, unabhängig von der Anwendung von RAS-Blockern. Weitere Fragen sind, ob die ACE2-Menge wirklich den Schweregrad einer SARS-CoV2-Infektion bedingt und / oder Auswirkungen aufs Outcome aufweist, bzw. wenn ein derartiges Verhältnis vorliegt, inwieweit RAS-Blocker dies beeinflussen.

■ Konklusion

Daher liegt eindeutig, wie es auch von allen großen kardiovaskulären Fachgesellschaften weltweit inklusive der European Society of Hypertension (<https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>) empfohlen wird, kein

Grund vor, die Gabe von RAS-Blockern bei SARS-CoV2-Patienten präventiv abubrechen oder temporär zu unterbrechen. Der nachgewiesene therapeutische Effekt überwiegt ein potentiell Risiko bei einer Corona-Infektion. Darüber hinaus ist unbekannt, ob andere Antihypertensiva nicht dasselbe „Risiko“ in sich tragen.

■ Ergänzung von J. Slany

Eine rezente Metaanalyse von 52 Studien mit etwas über 100.000 Teilnehmern hat gezeigt, dass die Einnahme von RAS-Blockern das Risiko für Tod und schweren Verlauf von COVID-19 hoch signifikant senkt (adjustierte OR 0,57 bzw. 0,68): Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al. Association between Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors and clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2021; 4 (3): e213594. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3594

Literatur:

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for Covid-19 infection? Lancet Respir Med 2020; 8: e21.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. J Biol Chem 2000; 275: 33238–43.
- Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett JC, Jr., Llorens-Cortes C, et al. Novel therapeutic approaches targeting the Renin-Angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. Pharmacol Rev 2019; 71: 539–70.
- Wysocki J, Goodling A, Burgaya M, Whitlock K, Ruzinski J, Battle D, Afkarian M. Urine RAS components in mice and people with type 1 diabetes and chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol 2017; 313: F487–F494.
- Xu J, Sriramula S, Xia H, Moreno-Walton L, Culicchia F, Domenig O, Poglitsch M, Lazartigues E. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. Circ Res 2017; 121: 43–55.
- Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. J Virol 2010; 84: 12658–64.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020; 181: 271–80. e8.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579: 270–3.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature 2005; 436: 112–6.
- Serfozo P, Wysocki J, Gulua G, Schulze A, Ye M, Liu P, et al. Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the circulation is POP (Prolyl oligopeptidase) dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) independent. Hypertension 2020; 75: 173–82.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004; 203: 631–7.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005; 111: 2605–10.
- Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S, et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. J Mol Cell Cardiol 2016; 97: 180–90.
- Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloerens J, Battle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 296: F398–405.
- Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon Renin-Angiotensin system blockers. Hypertension 2020; 75: 1382–5.
- Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, Matalanis G, Farouque O, Srivastava PM, Burrell LM. Plasma ACE2 activity predicts mortality in aortic stenosis and is associated with severe myocardial fibrosis. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13: 655–64.
- Deshotel MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. Hypertension 2014; 64: 1368–75.
- Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? J Hypertens 2020; 38: 781–2.
- Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest 2009; 39: 618–25.
- Patel VB, Bodiga S, Basu R, Das SK, Wang W, Wang Z, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 exacerbates diabetic cardiovascular complications and leads to systolic and vascular dysfunction: a critical role of the angiotensin II/AT1 receptor axis. Circ Res 2012; 110: 1322–35.
- Lu N, Yang Y, Wang Y, Liu Y, Fu G, Chen D, et al. ACE2 gene polymorphism and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 11,051 subjects. Mol Biol Rep 2012; 39: 6581–9.
- Pena Silva RA, Chu Y, Miller JD, Mitchell IJ, Penninger JM, Faraci FM, Heistad DD. Impact of ACE2 deficiency and oxidative stress on cerebrovascular function with aging. Stroke 2012; 43: 3358–63.

Blutdruck Ziel

Cenipres®

1 Tablette

24h-Wirkung

GPB GEN 200401

Fachkurzinformation siehe Seite 24

Gebro Pharma

green box
lassen sie

■ Associations Between Systolic Interarm Differences in Blood Pressure and Cardiovascular Disease Outcomes and Mortality (Individual Participant Data Meta-Analysis, Development and Validation of a Prognostic Algorithm: The INTERPRESS-IPD Collaboration)

Clark CE et al. *Hypertension* 2021; 77: 650–61

Abstract

Systolic interarm differences in blood pressure have been associated with all-cause mortality and cardiovascular disease. We undertook individual participant data meta-analyses to (1) quantify independent associations of systolic interarm difference with mortality and cardiovascular events; (2) develop and validate prognostic models incorporating interarm difference, and (3) determine whether interarm difference remains associated with risk after adjustment for common cardiovascular risk scores. We searched for studies recording bilateral blood pressure and outcomes, established agreements with collaborating authors, and created a single international dataset: the Inter-arm

Blood Pressure Difference-Individual Participant Data (INTERPRESS-IPD) Collaboration.

Data were merged from 24 studies (53 827 participants). Systolic interarm difference was associated with all-cause and cardiovascular mortality: continuous hazard ratios 1.05 (95% CI, 1.02–1.08) and 1.06 (95% CI, 1.02–1.11), respectively, per 5 mmHg systolic interarm difference. Hazard ratios for all-cause mortality increased with interarm difference magnitude from a ≥ 5 mmHg threshold (hazard ratio, 1.07 [95% CI, 1.01–1.14]). Systolic interarm differences per 5 mmHg were associated with cardiovascular events in people without preexisting disease, after adjustment

for Atherosclerotic Cardiovascular Disease (hazard ratio, 1.04 [95% CI, 1.00–1.08]), Framingham (hazard ratio, 1.04 [95% CI, 1.01–1.08]), or QRISK cardiovascular disease risk algorithm version 2 (QRISK2) (hazard ratio, 1.12 [95% CI, 1.06–1.18]) cardiovascular risk scores.

Our findings confirm that systolic interarm difference is associated with increased all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular events. Blood pressure should be measured in both arms during cardiovascular assessment. A systolic interarm difference of 10 mmHg is proposed as the upper limit of normal.

Seitendifferenz des systolischen Blutdruckes am Oberarm und kardiovaskuläres Risiko

Abstract: Eine Seitendifferenz zwischen beiden Armen für den systolischen Blutdruck wurde mit Gesamtmortalität und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht. Es wurde eine Metaanalyse einzelner Teilnehmerdaten durchgeführt, um (1) die unabhängigen Assoziationen der Seitendifferenz zwischen beiden Armen beim systolischen Blutdruck mit Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen zu quantifizieren, (2) Prognosemodelle zu erstellen und zu validieren, die die Seitendifferenz zwischen beiden Armen im systolischen Blutdruck berücksichtigen und (3) zu evaluieren, ob die Seitendifferenz zwischen beiden Armen im systolischen Blutdruck nach Adjustierung für die bekannten kardiovaskulären Risikoscores mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert bleibt.

Die Autoren suchten nach Studien, in denen der Blutdruck an beiden Armen gemessen und dokumentiert wurde, kontaktierten und kooperierten mit den korrespondierenden Autoren der einzelnen selektierten Studien und erstellten einen einzigen gemeinsamen Datensatz: Interarm Blood Pressure Difference-Individual Participant Data (INTERPRESS-IPD) Collaboration.

Die Daten wurden aus 24 Studien (53.827 Teilnehmer) zusammengeführt. Der systolische Unterschied zwischen beiden Armen war mit der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität assoziiert: kontinuierliche Hazard-Ratio 1,05 (95 % CI, 1,02–1,08) bzw. 1,06 (95 % CI, 1,02–1,11) pro systolischem

Blutdruck-Unterschied zwischen beiden Armen von 5 mmHg. Die Risikoverhältnisse für die Gesamtmortalität stiegen mit der Höhe des Unterschiedes zwischen beiden Armen von einem Schwellenwert von ≥ 5 mmHg (Risikoverhältnis 1,07 [95 % CI, 1,01–1,14]). Systolische Blutdruckdifferenzen zwischen beiden Armen pro 5 mmHg waren bei Menschen ohne bereits bestehende Erkrankung nach Anpassung für Risikoscores zur Risikoabschätzung für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignissen assoziiert (Hazard-Ratio, 1,04 [95 % CI, 1,00–1,08]), Framingham (Hazard-Ratio, 1,04 [95 % CI, 1,01–1,08]) oder QRISK-Risikoalgorithmus für kardiovaskuläre Erkrankungen Version 2 (QRISK2) (Hazard-Ratio, 1,12 [95 % CI, 1,06–1,18]).

Die Ergebnisse bestätigen, dass die systolische Blutdruck-Seitendifferenz zwischen beiden Armen mit einer erhöhten Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist.

Der Blutdruck sollte an beiden Armen im Rahmen der klinischen Untersuchung des kardiovaskulären Systems gemessen werden. Als Obergrenze des Normalwerts wird eine systolische Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen von 10 mmHg vorgeschlagen.

Kommentar

1) Eine Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen ≥ 10 mmHg tritt bei 11 % der hypertensiven Menschen und bei 4 % der Allgemeinbevölkerung auf.

2) Querschnittsstudien berichten über eine höhere Prävalenz von systolischer Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen bei Diabetes und kardiovaskulären, zerebrovaskulären Erkrankungen oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

3) Um die Assoziation von systolischer Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Tod) zu evaluieren, wurden Daten von über 57.000 Menschen aus 24 internationalen Studien auf Basis einer Metaanalyse individueller Personendaten analysiert.

4) Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass bereits eine systolische Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen von über 5 mmHg einen Prädiktor für die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität und auch kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt) darstellt.

5) In Bezug auf die Methodik ist anzumerken, dass die Ergebnisse der vorliegenden Analyse auf einem einzelnen Paar von Messwerten basieren, bei dem der Blutdruck zuerst an einem Arm und dann nachfolgend am anderen Arm gemessen wird (sequentielle Messung). Um die tatsächliche Differenz exakter beurteilen zu können und vor allem um die tatsächliche Differenz von obligatorischen Blutdruckschwankungen abgrenzen zu können, wäre eine Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse durch eine simultane Messung (Blutdruck an beiden Armen gleichzeitig gemessen; simultane Messung) zu fordern.

6) Eine systolische Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen ist ein unabhängiger Risikoprädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse, der zusätzlich zu den verfügbaren kardiovaskulären Risikoscores (z. B. Framingham, QRISK2) eingesetzt werden kann. Dies könnte die klinische Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos in der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beeinflussen und verbessern.

7) Ein Unterschied des systolischen Blutdrucks zwischen beiden Armen von 10 mmHg sollte nun als Obergrenze des

Normalwerts angesehen werden. Die Begründung dafür (trotz erhöhtem Mortalitätsrisiko bereits ab einer Differenz von > 5 mmHg in der vorliegenden Metaanalyse) ist, dass eine sequentielle Messung an beiden Armen das Ausmaß der Blutdruckdifferenz im Vergleich zur gleichzeitigen Messung überschätzen könnte und dieser Cut-off hat einen hohen negativen Vorhersagewert betreffend dem Ausschluss einer systolischen Blutdruckdifferenz bei simultaner Messung an beiden Armen.

8) Die aktuellen ESC/ESH- und NICE-Leitlinien geben als Grenzwert für die Differenz des systolischen Blutdrucks zwischen beiden Armen > 15 mmHg an, ab dem mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Risiko zu rechnen ist. Diese Obergrenze in den aktuellen Guidelines muss auf Grund der vorliegenden Daten angepasst werden.

9) Die routinemäßige Messung des Blutdrucks an beiden Armen ist nicht nur für die korrekte Auswahl des für nachfolgende regelmäßige Blutdruckmessungen zur Diagnose und Therapie von Bluthochdruck heranzuziehenden Armes wichtig, sondern ist zusätzlich ein wesentlicher Bestandteil der kardiovaskulären Risikobewertung.

10) Die obligatorische Messung des Blutdrucks an beiden Armen sollte im Rahmen der standardisierten physikalischen Untersuchung des Herz-Kreislauf-Systems zur klinischen Routine werden und entsprechend in Lehrbüchern und universitären Lehrveranstaltungen fest verankert werden.

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

Hypertension News-Screen

S. Perl

■ Association of isolated diastolic hypertension as defined by the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline with incident cardiovascular outcomes

McEvoy JW et al. JAMA 2020; 323: 329–38

Abstract

Importance: In the 2017 American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) guideline, the definition of hypertension was lowered from a blood pressure (BP) of greater than or equal to 140/90 to greater than or equal to 130/80 mmHg. The new diastolic BP threshold of 80 mmHg was recommended based on expert opinion

and changes the definition of isolated diastolic hypertension (IDH).

Objective: To compare the prevalence of IDH in the United States, by 2017 ACC/AHA and 2003 Joint National Committee (JNC7) definitions, and to characterize cross-sectional and longitudinal associations of IDH with outcomes.

Design, setting and participants:

Cross-sectional analyses of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2013–2016) and longitudinal analyses of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study (baseline 1990–1992, with follow-up through December 31, 2017). Longitudinal results were validated in 2 exter-

nal cohorts: (1) the NHANES III (1988–1994) and NHANES 1999–2014 and (2) the Give Us a Clue to Cancer and Heart Disease (CLUE) II cohort (baseline 1989).

Exposures: IDH, by 2017 ACC/AHA (systolic BP < 130 mmHg, diastolic BP > 80 mmHg) and by JNC7 (systolic BP < 140 mmHg, diastolic BP > 90 mmHg) definitions.

Main outcomes and measures: Weighted estimates for prevalence of IDH in US adults and prevalence of US adults recommended BP pharmacotherapy by the 2017 ACC/AHA guideline based solely on the presence of IDH. Risk of incident atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), heart failure (HF), and chronic kidney disease (CKD) in the ARIC Study.

Results: The study population included 9590 adults from the NHANES (mean [SD] baseline age, 49.6 [17.6] years; 5016 women [52.3%]) and 8703 adults from the ARIC Study (mean [SD] baseline age, 56.0 [5.6] years; 4977 women [57.2%]). The estimated prevalence of IDH in the NHANES was 6.5% by the 2017 ACC/AHA definition and 1.3% by the JNC7 definition (absolute difference, 5.2% [95% CI, 4.7–5.7%]). Among those newly classified as having IDH, an estimated 0.6% (95% CI, 0.5–0.6%) also met the guideline threshold for antihypertensive therapy. Compared with normotensive ARIC participants, IDH by the 2017 ACC/AHA definition was not significantly associated with incident ASCVD (n = 1386 events; median follow-up, 25.2 years; hazard

ratio [HR], 1.06 [95% CI, 0.89–1.26]), HF (n = 1396 events; HR, 0.91 [95% CI, 0.76–1.09]), or CKD (n = 2433 events; HR, 0.98 [95% CI, 0.65–1.11]). Results were also null for cardiovascular mortality in the 2 external cohorts (eg, HRs of IDH by the 2017 ACC/AHA definition were 1.17 [95% CI, 0.87–1.56] in the NHANES [n = 1012 events] and 1.02 [95% CI, 0.92–1.14] in CLUE II [n = 1497 events]).

Conclusions and relevance: In this analysis of US adults, the estimated prevalence of IDH was more common when defined by the 2017 ACC/AHA BP guideline compared with the JNC7 guideline. However, IDH was not significantly associated with increased risk for cardiovascular outcomes.

Zusammenfassung und Kommentar

Die Diagnose „arterielle Hypertonie“ kann aufgrund eines erhöhten systolischen Blutdrucks, eines erhöhten diastolischen Blutdrucks oder beider erhöhter Werte in mehreren Messungen gestellt werden.

2017 änderte sich der Hypertonie-Grenzwert durch die amerikanischen ACC/AHA-Guidelines von zuvor 140/90 mmHg (JNC 7) auf 130/80 mmHg. Die europäische Gesellschaft für Hypertensiologie schloss sich dieser Empfehlung in den 2018-Guidelines nicht an.

Die vorliegende Studie untersuchte nun in einer retrospektiven Analyse einerseits die Änderung der Prävalenz einer isolierten diastolischen Hypertonie durch die erniedrigte Schwelle und andererseits die Inzidenz des Auftretens atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen, Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankungen.

Dazu wurden die Daten zweier großer Untersuchungen, der „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES 2013–2016) sowie der „Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)“ Studie (Baseline 1990–1992, Follow-up bis 2017) herangezogen und analysiert.

Von 9590 Probanden aus dem NHANES-Survey mit einem mittleren Alter von 49,6 Jahren (52,3 % Frauen) hatten laut JNC7-Klassifikation 1,3 % eine isolierte diastolische Hypertonie, mit der neuen Klassifikation ACC/AHA 2017 hingegen 6,5 %, wobei der Unterschied bei den jüngeren Teilnehmern am größten war.

Während des 25,2-jährigen Beobachtungszeitraumes in der ARIC-Studie traten 1386 kardiovaskuläre Events in 8703 Probanden (laut 2017-ACC/AHA-Definition) auf. In die JNC7-Definition fielen hingegen 10.540 Probanden, bei

denen 1810 Events auftraten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen normotensiven Patienten und solchen mit isolierter diastolischer Hypertonie hinsichtlich atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz. Es gab keine signifikante Assoziation zwischen isolierter diastolischer Hypertonie und All-cause-Mortalität oder kardiovaskulärer Mortalität in 2 großen Kohorten.

Auch wenn die Untersuchung einige Limitationen aufweist und diskrepant zu den Ergebnissen der Studien ist, die zur Grenzwertreduktion in den amerikanischen Guidelines führten, gibt sie aus meiner Sicht doch Anstoß zum Nachdenken: 5,2 % mehr Patienten mit isolierter diastolischer Hypertonie aufgrund einer Grenzwertänderung bringen am Beispiel USA mehr neue Hypertoniker, als Österreich Einwohner hat – nämlich 12,1 Millionen. Von diesen hätten *per definitionem* 0,6 % eine Therapieindikation (1,4 Millionen Menschen), obwohl divergierende Erkenntnisse zum Risikounterschied zwischen 80 und 90 mmHg diastolischem Blutdruck bei normotensivem systolischem Wert vorliegen.

Leider ist die Datenlage zur isolierten diastolischen Hypertonie im Allgemeinen recht überschaubar. Da die diastolische Hypertonie aus meiner Sicht immer noch etwas stiefmütterlich behandelt wird, wären weiterführende Untersuchungen zur Risikorelevanz und Therapie bei isolierter diastolischer Hypertonie wünschenswert.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Perl
Abteilung für Kardiologie
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-mail: sabine.perl@medunigraz.at

■ KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease

Kidney Int 2021; 99 (3S): S1–S87

Abstract

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease (CKD) represents an update to the 2012 KDIGO guideline on this topic. The scope includes topics covered in the original guideline, such as optimal blood pressure targets, lifestyle interventions, and antihypertensive therapies in CKD patients not receiving dialysis, including special populations such as kidney transplant recipients and children. In addition, this guideline in-

troduces a chapter dedicated to proper blood pressure measurement.

The goal of the guideline is to serve as a useful resource for clinicians and patients by providing actionable recommendations with useful infographics based on a rigorous formal systematic review. Another aim is to propose research recommendations for areas in which there are gaps in knowledge. The guideline targets clinicians treating high blood pressure and CKD, while taking into account policy and resource implications. Development of this

guideline update followed an explicit process of evidence review.

Treatment approaches and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant studies, and appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach. Limitations of the evidence are discussed, and areas of future research are presented.

Kommentar

Erstmals 2012 erstellte die KDIGO- (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Initiative Leitlinien zum Bluthochdruck-Management von nicht-dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung [1]. Seither wurden wichtige Studien zur Thematik durchgeführt und publiziert, die eine Neubewertung und Aktualisierung der Leitlinie gerechtfertigt erscheinen ließen [2]. Behandelt werden die Themen Blutdruckmessung, Lebensstil-Modifikation zur Blutdrucksenkung, Blutdruck-Management bei chronischer Nierenerkrankung (CKD = chronic kidney disease), Blutdruck-Management bei Nierentransplantierten und Blutdruck-Management bei Kindern mit CKD. Auch wenn die 87 Seiten viele methodische Ausführungen und auch biographische Angaben zu den Autoren enthalten, darunter der Österreicher Wolfgang Winkelmayr, aktuell Nephrologe am Baylor College of Medicine in Houston, Texas, so würde eine eingehende Besprechung aller Abschnitte den Rahmen hier sprengen.

Zentrale Aussage der neuen Leitlinie ist die Empfehlung eines Blutdruckziels von systolisch unter 120 mmHg für die meisten Menschen mit CKD. Hierzu ist eine standardisierte Ordinations-Blutdruckmessung erforderlich.

Alle großen randomisierten Studien mit richtungsweisenden Resultaten der letzten Jahre verwendeten eine standardisierte Vorbereitung und Blutdruck-Messung [3]. Aufgrund der Wichtigkeit wird der Blutdruckmessung von KDIGO sogar ein eigenes Kapitel gewidmet [2]. In Abbildung 2 der Publikation werden 19 Punkte von Relevanz für eine korrekte Blutdruckmessung genannt. Das klingt höchst aufwendig, deckt sich allerdings mit den Empfehlungen des Österreichischen Blutdruckkonsens [4] und anderer Leitlinien [5].

Wesentlicher Unterschied zur „Routine-Messung“ (im Vorbeigehen), wie (leider immer noch) praktiziert, ist die 5-Minu-

ten-Wartezeit zwischen Platz nehmen, sich vorbereiten und eigentlicher Messung, wie sie in der SPRINT- (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Studie als Standard definiert wurde [6]. Viele Experten führen den niedrigen Zielwert, wie er in SPRINT als Cut-off festgestellt wurde, auf die Messmethode zurück.

Je weitreichender die Konsequenzen in therapeutischer Hinsicht sind, umso selbstverständlicher müsste eigentlich ein hoher diagnostischer und Überwachungs-Standard sein. Bei Hypertonie ist die Konsequenz immerhin die lebenslange, über Jahrzehnte dauernde medikamentöse Therapie. Übliche hausärztliche Kontakte lassen aufgrund der zu leistenden Betreuungsdichte wenig Zeit für Einzelne. Mein Vorschlag wäre daher, dass ähnlich den Programmen für Diabetes von den Fachgesellschaften gemeinsam (Hypertonie, Kardiologie, Nephrologie, Neurologie, Allgemeinmedizin usw.) mit den Versicherungsträgern ein Betreuungsprogramm für Hypertonie ausverhandelt und etabliert wird, welches korrekte, nämlich standardisierte Blutdruckmessungen à la SPRINT [6] zur Diagnose wie zur Therapieüberwachung bieten. Weitere Elemente von „Hochdruck im Griff“ (Bezeichnungsvorschlag des Autors) müssen Beratungs- und Begleitgespräche zu nicht-medikamentösen Lebensstil-Verbesserungen, Ernährungsberatung, Unterweisung in der (ergänzenden) Blutdruck-Selbstmessung und adäquate Leitlinien-gerechte medikamentöse Therapie, Therapie-Monitoring sowie Zielvereinbarungen mit den Patientinnen und Patienten sein.

Die Therapieempfehlungen von KDIGO [2] decken sich weitgehend mit denen anderer Leitlinien [4, 5], beginnend mit RAS-Blockade (Renin-Angiotensin-System) für Menschen mit Bluthochdruck und CKD, mit mäßiger wie ausgeprägter Albuminurie, mit und ohne Diabetes [2]. Unterschiede gibt es lediglich im Evidenzgrad der Empfehlungen bei den verschiedenen Gruppen, was an der vorhandenen Studienlage liegt.

Zusammenfassend könnte die neue KDIGO-Leitlinie revolutionär sein, weil sie eine – eigentlich – Selbstverständlichkeit einfordert, nämlich die Standardisierung der Ordinations-Blutdruckmessung. Damit könnten aber auch besser standardisierte Zielwerte definiert werden, was sich bei Zielerreichung – hoffentlich – in einer Progressionsverzögerung chronischer Nierenerkrankungen niederschlägt.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Friedrich Prischl
Nephrologie, 4. Interne Abteilung
Klinikum Wels-Grieskirchen
A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42
E-Mail: friedrich.prischl@klinikum-wegr.at

Literatur:

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81 (Suppl 2): 377–414.
2. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021; 99 (3S): S1–S87.
3. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC et al. Executive summary of the KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021; 99: 559–69.
4. Weber T, Arbeiter K, Ardelt F, et al. Österreichischer Blutdruckkonsens 2019. *Wien Klin Wochschr* 2019; 131 (Suppl 6): S489–S590.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. The Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Europ Heart J* 2018; 39: 3021–104.
6. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.

Hypertension News-Screen

R. Zweiker

■ Treatment and outcomes of inpatient hypertension among adults with noncardiac admissions

Rastogi R et al. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 345–52

Abstract

Importance: Despite high prevalence of elevated blood pressure (BP) among medical inpatients, BP management guidelines are lacking for this population. The outcomes associated with intensifying BP treatment in the hospital are poorly studied.

Objectives: To characterize clinician response to BP in the hospital and at discharge and to compare short- and long-term outcomes associated with antihypertensive treatment intensification.

Design, setting and participants: This cohort study took place from January 1 to December 31, 2017, with 1 year of follow-up at 10 hospitals within the Cleveland Clinic Hospitals health care system. All adults admitted to a medicine service in 2017 were evaluated for inclusion. Patients with cardiovascular diagnoses were excluded. Demographic and BP characteristics were used for propensity matching.

Exposures: Acute hypertension treatment, defined as administration of an intravenous antihypertensive medication or a new class of an oral antihypertensive treatment.

Main outcomes and measures: The association between acute hypertension treatment and subsequent inpatient acute kidney injury, myocardial injury, and stroke was measured. Postdischarge outcomes included stroke and myocardial infarction within 30 days and BP control up to 1 year.

Results: Among 22 834 adults hospitalized for noncardiovascular diagnoses (mean [SD] age, 65.6 [17.9] years; 12 993 women [56.9%]; 15 963 White patients [69.9%]), 17 821 (78%) had at least 1 hypertensive BP recorded during their admission. Of these patients, 5904 (33.1%) were treated. A total of 8692 of 106 097 cases (8.2%) of hypertensive systolic BPs were treated; of these, 5747 (66%) were treated with

oral medications. In a propensity-matched sample controlling for patient and BP characteristics, treated patients had higher rates of subsequent acute kidney injury (466 of 4520 [10.3%] vs 357 of 4520 [7.9%]; $P < .001$) and myocardial injury (53 of 4520 [1.2%] vs 26 of 4520 [0.6%]; $P = .003$). There was no BP interval in which treated patients had better outcomes than untreated patients. A total of 1645 of 17 821 patients (9%) with hypertension were discharged with an intensified antihypertensive regimen. Medication intensification at discharge was not associated with better BP control in the following year.

Conclusions and relevance: In this cohort study, hypertension was common among medical inpatients, but antihypertensive treatment intensification was not. Intensification of therapy without signs of end-organ damage was associated with worse outcomes.

Kommentar

In der zu besprechenden Arbeit wurde einer interessanten Fragestellung nachgegangen. Wie häufig wird bei Patienten, die nicht wegen einer kardiovaskulären Erkrankung oder Hypertonie stationär aufgenommen wurden, ein „zufällig“ bei dieser Gelegenheit entdeckter erhöhter Blutdruck medikamentös behandelt und inwieweit können mit einem solchen Vorgehen hypertensiv assoziierte Endorganschäden reduziert werden?

Zur Beantwortung der Studienhypothese wurden Patientendaten aus einem Netzwerk von 10 amerikanischen Krankenhäusern (Cleveland Clinic) über ein Jahr analysiert. Aufnahmen aus kardiovaskulären oder hypertensiologischen Gründen wurden ausgeschlossen. Einschlusskriterium war ein zumindest einmal erhöht gemessener Blutdruck (systolisch > 140 mmHg) während des stationären Aufenthaltes. Von den 22.834 Patienten erfüllten 78 % ($n = 17.821$) dieses Einschlusskriterium.

In weiterer Folge wurden die Patientendaten auf 2 verschiedene Arten analysiert. Zunächst wurden Patienten, bei denen eine Reaktion auf die erhöht gemessenen Blutdruckwerte im Sinne der Einleitung einer Medikation (p.o. und/oder i.v.) erfolgte ($n = 5.904$, 33 %) von solchen ohne medikamentöse therapeutische Konsequenz unterschieden (patientenbezogene Analyse). In dieser Auswertung wiesen Patienten mit einer medikamentösen Intervention höhere Blutdruckwerte, längere Aufenthaltsdauern, häufigere chronische Nierenerkrankungen oder eine vorbestehende arterielle Hypertonie auf. Asthma oder COPD waren allerdings seltener vertreten.

In einer zweiten Analyse wurden die Blutdruckmessungen und die aus ihnen gezogenen therapeutischen Konsequenzen berechnet. 29,6 % der gemessenen Blutdruckwerte lagen > 140 und 4,4 % > 90 mmHg. 8,2 % der erhöht gemessenen Blutdruckwerte zogen therapeutische Interventionen nach sich ($\frac{1}{3}$ i.v.-Therapien, $\frac{2}{3}$ orale Medikationen). Je höher der gemessene Blutdruckwert, desto eher wurden medikamentöse Konsequenzen gezogen (bei 220 mmHg in 47,8 % der Fälle).

Zwei Gruppen wurden von den Autoren gebildet: Patienten mit wurden solchen ohne therapeutische Intervention nach erhöht gemessenen Blutdruckwerten gegenübergestellt. Die Patientenkollektive unterschieden sich unter anderem signifikant in Bezug auf Alter, schwarze Hautfarbe, Raucherstatus, Länge des Spitalsaufenthaltes, Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, Diabetes, COPD, Asthma, vorbestehende Hypertonie und Blutdruckparametern. Mittels Propensity-Score-Matching (Bildung von Personenpaaren mit vergleichbaren Ausgangsparametern) versuchten die Autoren, die beiden Gruppen betreffend die oben genannten Unterschiede vergleichbar zu machen.

Gemäß der Studienhypothese wurde nach dem Matching eine Analyse von Ereignissen (akute Verschlechterung der Nierenfunktion, akute kardiale Ischämie, Schlaganfall) bei Patienten mit und ohne medikamentöse Intervention vorgenommen. Resultat war ein häufigeres Auftreten von einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie einer akuten kardialen Ischämie, nicht aber von Schlaganfällen bei vorgenommener medikamentöser Intervention. In der ambulanten Nachverfolgung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf Schlaganfall, Myokardinfarkt und Blutdruckwerten.

Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass bei $\frac{3}{4}$ aller Patienten mit nicht-kardiovaskulären Diagnosen erhöhte Blutdruckwerte gemessen werden. Nur bei $\frac{1}{3}$ der Patienten wurde daraufhin eine Therapieintensivierung vorgenommen. Diese hatte einen negativen Effekt mit häufiger auftretenden Endorganschäden im Spital.

Meine persönliche Schlussfolgerung lautet wie folgt:

1) Einzelne erhöht gemessene Blutdruckwerte sind durch ihre Situationsabhängigkeit unzuverlässig in ihrer Aussage bezüglich Prognose und sollten daher nicht als Therapiekriterium genutzt werden. Dies zeigt sich in der vorgestellten Studie auch darin, dass nach initial erhöht gemessenen Blutdruckwerten der nächste Blutdruckmesswert um zumindest 20 mmHg niedriger ausfiel. Die Entscheidung zur Einleitung/Intensivierung einer antihypertensiven Therapie bedarf zusätzlicher Informationen wie mehrere Blutdruckmessungen (Goldstandard ambulant Blutdruckmonitoring), Informationen bezüglich schon bestehender Endorganschäden sowie begleitender kardiovaskulärer Risikofaktoren.

2) Gewisse Zweifel sind auch am Propensity-Score-Matching angebracht. In der Analyse der nicht-balancierten Patientengruppen weisen die antihypertensiv behandelten Personen ein deutlich erhöhtes kardiales und nephrologisches Ausgangsrisiko, allerdings eine geringere COPD/Asthma-Häufigkeit auf. Auch wenn ein solches Matching ein anerkanntes statistisches Verfahren zum Ausgleich bekannter und messbarer Unterschiede im Ausgangsrisiko darstellt, so ersetzt es nicht die Aussage doppelblind durchgeführter randomisierter Studien.

3) Ein therapeutischer Nihilismus nach Messung erhöhter Blutdruckwerte im intrahospitalen Bereich darf nicht die Konsequenz dieser Arbeit sein. Vielmehr empfiehlt sich vor vor schnellem medikamentösem Aktionismus der Ausschluss von Weißkittelphänomenen sowie eine exakte hypertensiologische Evaluierung.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Robert Zweiker, MD, FESC
Abteilung für Kardiologie
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-mail: robert.zweiker@medunigraz.at

der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Fortgeschrittenenkurs für das Erlangen des Hochdruckdiploms:

10. / 11. September 2021, Saalfelden

Geplant als Präsenzveranstaltung (evtl. Hybridveranstaltung)

Hypertoniekurs inklusive Zertifizierung ambulante Langzeitblutdruckmessung:

17. September 2021 im Rahmen der Grazer Herz-Kreislaufwoche

Geplant als Präsenzveranstaltung (evtl. Hybridveranstaltung)

Aktuelle Informationen entnehmen Sie bitte unserer Homepage unter

www.hochdruckliga.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 17

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 ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert. **ATC-Code:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer und Kalziumkanalblocker. ATC-Code: C09BB06. **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **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.**

Amlodipin/Valsartan Genericon – Jetzt NEU in der Green Box



In den aktuell gültigen ESC-Guidelines zur Behandlung der Hypertonie werden Fixkombinationen empfohlen, weil dadurch das Therapieschema vereinfacht wird und die Therapieadhärenz erhöht wird [1].

Mit dem Kombinationspräparat **Amlodipin/Valsartan Genericon vom heimischen Anbieter Genericon** können Sie somit leitliniengerecht mit bewährten Wirkstoffen in höchster Qualität therapieren.

Amlodipin/Valsartan Genericon steht Ihnen in 3 Wirkstärken zur Verfügung, die **frei aus der Green Box verordenbar** sind:

- 5 mg Amlodipin/80 mg Valsartan
- 5 mg Amlodipin/160 mg Valsartan
- 10 mg Amlodipin/160 mg Valsartan

Amlodipin/Valsartan Genericon überzeugt mit dem **günstigsten Preis am heimischen Markt** unter den Amlodipin/Valsartan Kombinationspräpa-

raten [2]. Alle Dosisstärken sind in praktischen **30-Stück-Packungen** erhältlich. Diese decken den ganzen Monatsbedarf der Patienten und ersparen dadurch Rezeptgebühren.

Angewendet wird Amlodipin/Valsartan Genericon zur Behandlung der essentiellen Hypertonie. Amlodipin/Valsartan Genericon ist indiziert bei Erwachsenen, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird [3].

Die empfohlene Dosierung von Amlodipin/Valsartan Genericon beträgt 1 Tablette pro Tag [3]. Das erleichtert Ihren Patientinnen und Patienten die tägliche Einnahme und trägt so zu einer verbesserten Therapietreue bei.

Entscheiden Sie sich für Genericon, den Kombinationsexperten, denn das bedeutet für Sie eine **leitliniengerechte und preiswerte Hypertonie-Therapie!**

Genericon steht für den richtigen Klick!

Literatur:

1. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH-Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
2. Amlodipin/Valsartan Genericon im Vergleich mit den im VVZ befindlichen Amlodipin/Valsartan Kombinationspräparaten nach KKP Stand VVZ 05/2021, umgerechnet auf 30-Stück-Packungen.
3. Für weitere Informationen siehe Austria Codex Fachinformation Amlodipin/Valsartan Genericon, Stand Oktober 2018

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

*Genericon Pharma Ges.m.b.H.
E-Mail: genericon@genericon.at*

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

Amlodipin/Valsartan Genericon 5 mg/80 mg Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan Genericon 5 mg/160 mg Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan Genericon 10 mg/160 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 80 mg Valsartan. Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K-29/32), Croscarmellose-Natrium, Talk, Magnesiumstearat. Überzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol. **Nur für 5 mg/80 mg und 5 mg/160 mg:** Eisenoxid gelb (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Amlodipin/Valsartan Genericon ist indiziert bei Erwachsenen, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Leberfunktionsstörung, biliäre Leberzirrhose oder Cholestase. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin/Valsartan Genericon 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). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen; Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. ATC-Code: C09DB01. **Amlodipin/Valsartan Genericon 5 mg/80 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.** Amlodipin/Valsartan Genericon 5 mg/160 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Amlodipin/Valsartan Genericon 10 mg/160 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

Valsarcomp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Valsarcomp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten enthalten 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 29,72 mg Lactose-Monohydrat, 0,25 mg Lecithin (beinhaltet Sojaöl) sowie weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium. **Tablettentkern:** Mikrokristalline Cellulose; Lactose-Monohydrat; Croscarmellose-Natrium; Povidon; Talkum; Magnesiumstearat; Siliciumdioxid, hochdispers. **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol; Talkum; Titandioxid; Macrogol; Lecithin (beinhaltet Sojaöl) (E 322); Eisenoxid Rot; Eisenoxid Gelb; Eisenoxid Schwarz. **Valsarcomp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten.** Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Valsarcomp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten enthalten 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 71,94 mg Lactose-Monohydrat, 0,50 mg Lecithin (beinhaltet Sojaöl), 0,56 mg Gelborange S (E 110) sowie weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium. **Tablettentkern:** Mikrokristalline Cellulose; Lactose-Monohydrat; Croscarmellose-Natrium; Povidon; Talkum; Magnesiumstearat; Siliciumdioxid, hochdispers. **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol; Talkum; Macrogol; Titandioxid; Eisenoxid Rot; Gelborange S (E 110); Lecithin (beinhaltet Sojaöl) (E 322). **Valsarcomp 160 mg/25 mg Filmtabletten.** Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Valsarcomp 160 mg/25 mg Filmtabletten enthalten 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 59,44 mg Lactose-Monohydrat, 0,50 mg Lecithin (beinhaltet Sojaöl) sowie weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium. **Tablettentkern:** Mikrokristalline Cellulose; Lactose-Monohydrat; Croscarmellose-Natrium; Povidon; Talkum; Magnesiumstearat; Siliciumdioxid, hochdispers. **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol; Talkum; Macrogol; Eisenoxid Gelb; Lecithin (beinhaltet Sojaöl) (E 322); Eisenoxid Rot. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. Die fixe Kombination Valsarcomp ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen, Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase. Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Anurie. Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie. Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika. ATC-Code: C09DA03. **Valsarcomp 80 mg/12,5 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Valsarcomp 160 mg/12,5 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Valsarcomp 160 mg/25 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, 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 Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

2021_05_Valsartankombinationen_I_JfH_01_01

boso TM-2450
kleiner
leichter
leiser*

BOSCH
+SOHN boso



Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientennummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

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



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 Konrad 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 Tetracocacid (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.

