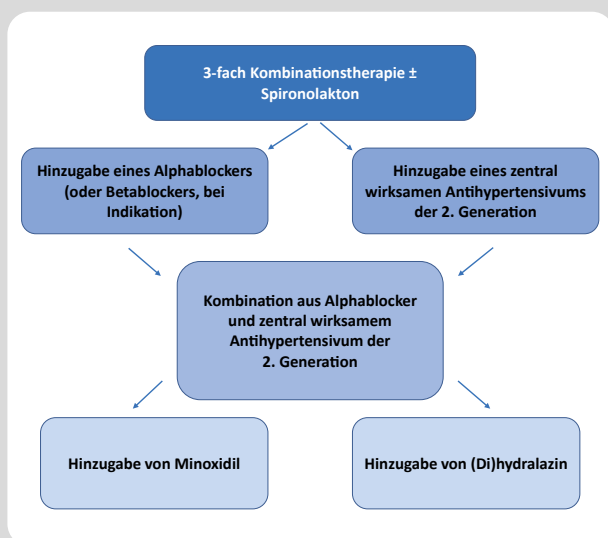


Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen



Einsatz von Reserveantihypertensiva in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie



J. Kerschbaum

Eine (außer-) gewöhnliche Blutdrucksituation – Fallbericht

D. Zweiker

RUBRIKEN

ESH-Newsletter

Hypertension News-Screen

Medizintechnik

Pharma-News

www.kup.at/hypertonie

Indexed in EMBASE/Scopus

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



www.hochdruckliga.at

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-





Mein Candesartan...

Qualität & Service



aus Österreich

...von Genericon[®]



Candesartan Genericon[®]

8 mg | 16 mg | 32 mg Tabletten



- 4 Editorial**
T. Weber
- 5 Einsatz von Reserveantihypertensiva in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie**
J. Kerschbaum
- 9 Eine (außer-) gewöhnliche Blutdrucksituation – Fallbericht**
D. Zweiker



Rubriken

ESH-Newsletter

13 Nächtliche Hypertonie – die andere Seite der Medaille

Hypertension News-Screen

- 16 Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis**
Nazarzadeh M et al. Lancet 2021; 398: 1803–10
J. Auer
- 18 Common surgical masks and unattended blood pressure changes in treated hypertensive patients**
Konstantinidis D et al. Hypertens Res 2022; 45: 911–14
K. Hohenstein
- 19 Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease**
Agarwal R et al. N Engl J Med 2021; 385: 2507–19
C. Koppelstätter
- 20 Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy**
Tita A et al. N Engl J Med 2022; 386: 1781–92
S. Perl
- 21 Blood pressure from the optical Aktia Bracelet: a 1-month validation study using an extended ISO81060-2 protocol adapted for a cuffless wrist device**
Vybornova A, et al. Blood Press Monit 2021; 26: 305–11
R. Zweiker

23 Medizintechnik

24 Pharma-News

4 Impressum

26 Hinweise für Autoren

Titelbild: Stufentherapie der therapieresistenten Hypertonie. Aus J. Kerschbaum, Einsatz von Reserveantihypertensiva in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie, Abb. 1, S. 6.

Editorial Board 2022:

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. 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 Magometshnigg, 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



Doz. Dr. Thomas Weber

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

In diesem Heft finden Sie einen DFP-Artikel von **Julia Kerschbaum** zum Einsatz von Reserve-Antihypertensiva bei therapieresistenter Hypertonie. Diese sind ja nicht so selten erforderlich, wenn die Standard-Medikamente nicht ausreichend wirken oder aber nicht vertragen werden. Weiters stellt uns **David Zweiker** einen (außer-) gewöhnlichen Fallbericht vor, der sich wahrscheinlich häufig wiederholt.

Ein Newsletter der Europäischen Hochdruckgesellschaft, redigiert von **Jörg Slany**, beleuchtet die nächtliche Hypertonie und ihr Management. Wenngleich die zitierte „Hygia“-Studie [Eur Heart Journal 2019] zur sogenannten Chronotherapie (Gabe eines Antihypertensivums auf jeden Fall am Abend) vielfach kritisch diskutiert wird, empfiehlt sich zumindest ein pragmatischer Zugang, d.h. die abendliche Gabe eines Antihypertensivums bei erhöhtem nächtlichen Blutdruck.

Im Hypertension News-Screen finden Sie die Antwort auf die Fragen, ob das Tragen von Gesichtsmasken den Blutdruck erhöht, ob man den neuen manschettenlosen Blutdruckmessgeräten vertrauen kann und vieles mehr. **Johann Auer** (Blutdrucksenkung und das Risiko von neu aufgetretenem Diabetes – eine neue Metaanalyse), **Katharina Hohenstein-Scheibenecker** (Effekt von chirurgischen Gesichtsmasken auf den Blutdruck), **Christian Koppelstätter** (Chlorthalidon zur Behandlung von Bluthochdruck bei fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung), **Sabine Perl** (Behandlung von milder chronischer Hypertonie in der Schwangerschaft) und **Robert Zweiker** (1-Monats-Validierungsstudie des optischen Aktia-Armbandes) haben aktuelle Studien aus der Hypertensiologie für Sie gelesen und kritisch kommentiert.

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

Ihr
Thomas Weber

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Editor in Chief:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeiger, Vertrieb, Herausgeber:

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnetonverfahren 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 leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Einsatz von Reserveantihypertensiva in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie



J. Kerschbaum

Kurzfassung: Bei therapieresistenter Hypertonie können Reserveantihypertensiva notwendig sein, um die empfohlenen Blutdruckzielwerte zu erreichen. In Fällen, bei denen die Behandlung mit einer Standard-Dreifachtherapie, welche ein Diuretikum enthält, zu keiner ausreichenden Senkung des Blutdrucks führt, können diese Medikamentenklassen eingesetzt werden. Diese führen ebenfalls zu einer Blutdrucksenkung, ihre Effekte auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden jedoch nicht in großen randomisierten kontrollierten Studien gezeigt.

Schlüsselwörter: therapieresistente Hypertonie, Reserveantihypertensiva, zentral wirksame Antihypertensiva, Vasodilatoren

Abstract: The use of second-line antihypertensives in the treatment of resistant hypertension. In treatment-resistant hypertension blood pressure targets may be achieved through the use of second-line antihypertensives. In those cases where the treatment with a standard triple therapy includ-

ing a diuretic does not provide sufficient reduction of blood pressure these classes of antihypertensives can be used. These agents lead to a blood pressure reduction but their effects on cardiovascular morbidity and mortality have not been demonstrated in large randomized controlled trials. *J Hyperton* 2022; 26 (1): 5–8.

Keywords: resistant hypertension, second-line antihypertensive treatment, centrally-acting antihypertensives, vasodilators

■ Hintergrund

Patienten mit primärer arterieller Hypertonie werden mit Medikamenten behandelt, die

- (1) das Blutvolumen reduzieren, was den zentralvenösen Druck und die Herzleistung reduziert,
- (2) den systemischen vaskulären Widerstand reduzieren oder
- (3) die Herzleistung durch Herabsetzung von Herzfrequenz und Schlagvolumen reduzieren.

Bei Vorliegen einer sekundären Hypertonie sollte die zugrunde liegende Ursache behandelt werden, trotzdem kann zusätzlich eine medikamentöse antihypertensive Therapie notwendig sein.

Die primär eingesetzte Therapie bei arterieller Hypertonie besteht aus fünf Medikamentenklassen: Inhibitoren des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), ACE- (Angiotensin converting enzyme-) Hemmer und Angiotensin-1-Rezeptorblocker, Kalzium-Kanalblockern, Diuretika und je nach Indikation Beta-Blockern (vergleiche „Österreichischer Blutdruckkonsens 2019“ [1]).

Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien, welche wiederum in großen Metaanalysen zusammengefasst wurden, konnten für den Einsatz dieser Klassen zeigen, dass nicht nur der Blutdruck effektiv gesenkt wird, sondern auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie Mortalität reduziert werden. Aufgrund der Ergebnisse der Pathway II-Studie wird als nächster Schritt nach der Kombination RAAS-Blocker/Kalziumantagonist/Diuretikum bei therapieresistenter Hypertonie der Einsatz von Spironolacton empfohlen, da sich in dieser Studie eine stärkere Blutdrucksenkung als unter Doxazosin oder Bisoprolol nachweisen ließ.

Eine therapieresistente Hypertonie besteht dann, wenn sich der empfohlene Zielblutdruck nicht mit einer Standard-Dreifachtherapie, welche ein Diuretikum enthalten muss, erreichen lässt.

■ Einsatz der Reserveantihypertensiva bei der therapieresistenten Hypertonie

Sollte unter der oben angeführten Therapie der Zielblutdruck nicht erreicht werden oder Kontraindikationen zur Gabe von Spironolacton bestehen (weit fortgeschrittene Niereninsuffizienz, nicht therapierbare Hyperkaliämie), sollen Reserveantihypertensiva eingesetzt werden. Betablocker gehören i.e.S. nicht zu der Gruppe der Reserveantihypertensiva und können bei Indikation (koronare Herzkrankheit, Rhythmusstörung) zu jedem Zeitpunkt eingesetzt werden.

Reserveantihypertensiva gehören im Allgemeinen zur Gruppe der Vasodilatoren oder sind zentral wirksame Sympatholytika. Auf die verschiedenen Klassen und Wirkstoffe, welche heutzutage in der Praxis benutzt werden, soll im Folgenden näher eingegangen werden.

1. Vasodilatoren

1.1. Alphablocker

Alphablocker, welche heutzutage in der Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden, hemmen selektiv die α_1 -Adrenozeptoren der glatten Muskulatur in den Gefäßen und führen dadurch zu einer Vasodilatation über die Blockade der Bindung von Noradrenalin an diese Rezeptoren, was zu einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes führt. Obwohl Arterien und Venen dilatiert werden, ist der Effekt auf die arteriellen Widerstandsgefäße stärker ausgeprägt. Besonders wirksam ist diese Klasse bei erhöhter sympathischer Aktivität, wie z. B. unter Stressbedingungen oder beim Vorhandensein eines Phäochromozytoms.

Typische Vertreter dieser Substanzklasse sind Prazosin, Terazosin und Doxazosin. Nebenwirkungen, die direkt mit der

Eingelangt am: 16.03.22, angenommen nach Revision am: 04.05.22

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. Julia Kerschbaum, MSc, MPH, Universitätsklinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: julia.kerschbaum@i-med.ac.at

Wirkung dieser Klasse verbunden sind, können orthostatische Hypotonie (über den Verlust der reflektorischen Vaso-konstriktion beim Aufstehen), eine verstopfte Nase (über die Erweiterung der mukosalen Arteriolen), Kopfschmerzen und Reflextachykardie umfassen. Auch eine Flüssigkeitsretention kann auftreten. Im Vergleich zu Spironolacton zeigte sich eine schwächere Blutdrucksenkung unter Doxazosin, jedoch war diese im Vergleich zu Placebo nachweisbar [2]. Die Therapie mit Alphablockern konnte (im Vergleich zu Chlorthalidon) keine positiven Effekte auf das Auftreten einer Herzinsuffizienz zeigen [3].

Urapidil, welches intravenös beim hypertensiven Notfall eingesetzt wird, ist einerseits ein Alpha1-Rezeptorblocker, hat andererseits jedoch auch Effekte an den Serotoninrezeptoren vom Typ 5-HT_{1A}. Daraus soll eine zentrale Wirkkomponente resultieren, die die Sympathikusaktivität weiter reduziert und einer sympathisch vermittelten Reflextachykardie entgegenwirkt.

Zusammenfassend sind alle genannten Alpha-Blocker für den additiven Einsatz in der Kombinationstherapie geeignet.

1.2. Direkte Vasodilatoren

Der gebräuchlichste Vertreter dieser Substanzklasse ist Hydralazin oder Dihydralazin. Dieses hat multiple direkte Effekte auf die glatte Gefäßmuskulatur (vor allem der Arterien), unter anderem über eine Kalium-Kanalöffnung, eine Inhibierung von IP₃-induzierter Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum der glatten Muskelzelle, was die Kontraktion vermindert, und stimuliert die Freisetzung von Stickoxid aus dem Gefäßendothel, was zu einer Vasodilatation führt. Insgesamt führt dies zu einer Reduktion des systemischen Gefäßwiderstands und des Blutdrucks. Eine indirekte Stimulation des Herzens über die Aktivierung des Barorezeptorreflexes kann zu Tachykardie führen.

Diese Substanz kann bei akuten hypertensiven Notfällen eingesetzt werden (auch in der Schwangerschaft), meist zusammen mit einem Betablocker und einem Diuretikum, um die Tachykardie und renale Natriumretention abzumildern. Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Flush und Tachykardie sein, auch lupusartige Syndrome treten auf. Eine vorbestehende Angina pectoris kann verstärkt werden.

1.3. Kalium-Kanal-Öffner

Der wichtigste Vertreter dieser Klasse ist Minoxidil. Kalium-Kanal-Öffner aktivieren ATP-sensitive Kaliumkanäle in glatter Gefäßmuskulatur. Dies schließt bestimmte Kalziumkanäle und reduziert das intrazelluläre Kalzium, was zu einer Relaxierung und Vasodilatation vor allem in den peripheren Widerstandsgefäßen führt, was eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstands und eine Senkung des Blutdrucks bewirkt. Auch hier kommt es zu einer barorezeptorvermittelten Tachykardie.

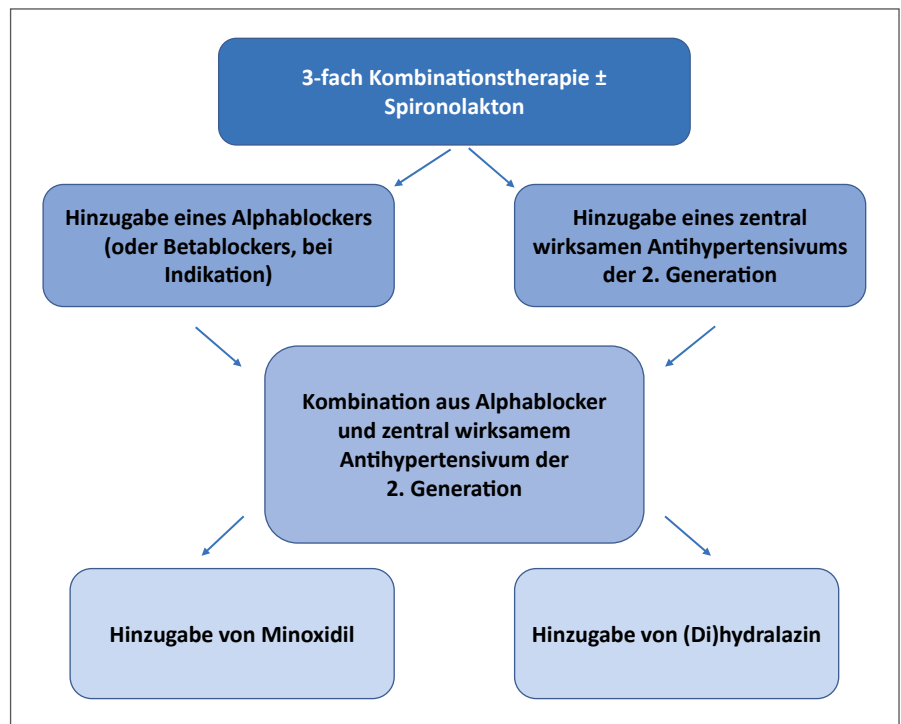


Abbildung 1: Stufentherapie der therapieresistenten Hypertonie

Um diese sowie die auftretende Natriumretention abzumildern, sollte auch hier die Kombination mit einem Betablocker und einem Diuretikum bevorzugt werden.

Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Flush und Tachykardie sein sowie teils massive Flüssigkeitseinlagerungen bis zum Perikarderguss. Außerdem tritt nach wenigen Wochen der Behandlung eine Hypertrichose auf, welche jedoch reversibel ist. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils dieser Substanz wird sie eher selten eingesetzt.

2. Zentral wirksame Sympatholytika

Das sympathische Nervensystem spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von arterieller Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen. Auch metabolische Erkrankungen wie Glukose- und Lipidstoffwechselstörungen können hierdurch beeinflusst werden. Zentral wirksame Sympatholytika sind daher bei der Behandlung dieser Erkrankungen auf mehrere Arten nutzbar.

2.1. Zentral wirksame Sympatholytika der ersten Generation

Die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse sind Clonidin und α -Methyldopa. Diese wirken im Wesentlichen über zentrale α_2 -Adrenozeptoren und induzieren dadurch eine zentrale Sympathikolyse, was zu einer Blutdruckreduktion durch eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstands führt.

Nebenwirkungen können Mundtrockenheit, Sedierung und Schwindel sein. Bei Clonidin kann nach dem Absetzen ein Rebound-Phänomen auftreten. Aufgrund der Nebenwirkungen dieser Substanzen spielen sie nur noch eine untergeordnete Rolle in der Therapie der arteriellen Hypertonie. Der sedative Effekt von Clonidin wird jedoch in der Intensivmedizin genutzt, wohingegen α -Methyldopa aufgrund der langjährigen Erfahrung mit dieser Substanz bevorzugt im Rahmen einer längerfristigen Blutdrucktherapie in der Schwangerschaft eingesetzt wird.

Tabelle 1: Reserveantihypertensiva

Substanz	Handelsname	Dosierung	Begleitindikationen	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
1. Vasodilatoren					
1.1. Alphablocker					
Prazosin	Minipress	6–15 mg in 2–3 Dosen	BPH, Raynaud-Syndrom	Orthostasereaktion, Toleranzentwicklung	Schwangerschaft
Terazosin	Vicard, Urocard, Uroflo	5–20 mg einmal tgl.	BPH	Orthostasereaktion	Schwangerschaft
Doxazosin	Supressin	2–16 mg in 1–4 Dosen	BPH	Orthostasereaktion	Schwangerschaft
Urapidil	Ebrantil	60–180 mg in 2 Dosen	erste Wahl bei hypertensivem Notfall	Orthostasereaktion	Schwangerschaft
1.2. Direkte Vasodilatoren					
Hydralazin/ Dihydralazin	Nepresol	25–50 mg in 2 Dosen	i.v. bei Schwangerschaft	Tachykardie	Hypertrophe Kardiomyopathie
1.3. Kalium-Kanal-Öffner					
Minoxidil	Loniten	5–40 mg in 2 Dosen	–	ausgeprägte Ödeme	Mitralstenose
2. Zentral wirksame Sympatholytika					
2.1. Erste Generation					
Clonidin	Catapresan	0,15–0,30 mg in 2 Dosen	sedierende Effekte	Rebound-Phänomen nach Absetzen	AV-Block 2./3. Grades
Alpha-Methyldopa	Aldometil	500–2000 mg in 2–4 Dosen	Schwangerschaft	Ödeme, Depression	Akute Lebererkrankungen
2.2. Zweite Generation					
Rilmenidin	Iterium	1–2 mg in 1–2 Dosen	stoffwechselneutral	Schläfrigkeit	Relativ: Bradykardie (Überwachung!)
Moxonidin	Moxonibene	0,2–0,4 mg in 1–2 Dosen	stoffwechselneutral	Schläfrigkeit	Bradykardie

2.2. Zentral wirksame Sympatholytika der zweiten Generation

Die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse sind Rilmenidin und Moxonidin. Zu diesen liegen keine kardiovaskulären Endpunktstudien bei Hypertonie vor, die blutdrucksenkende Wirkung ist aber gut belegt. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Vertreter dieser Substanzklasse vor allem über eine Stimulation zentraler Imidazolin1-Rezeptoren wirken und deutlich weniger die α_2 -Adrenozeptoren beeinflussen, wodurch auch weniger Nebenwirkungen als bei der ersten Generation dieser Therapeutika auftreten.

Es konnte gezeigt werden, dass über das Angreifen an Imidazolin1-Rezeptoren nicht nur der Blutdruck gesenkt wird, sondern auch Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz und Hyperlipidämie positiv beeinflusst werden [4]. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der positiven Effekte auf den Stoffwechsel werden diese Substanzen häufig additiv zu den klassischen Antihypertensiva kombiniert.

3. Interventionelle Therapie der resistenten Hypertonie

Device-basierte Therapien der Hypertonie (z. B. renale Denervierung, Barorezeptorstimulation) werden für die Routine-

behandlung derzeit nicht empfohlen, in klinischen Studien können jedoch ausgewählte Patientengruppen behandelt werden.

Relevanz für die Praxis

Auch beim Einsatz der Reserveantihypertensiva kann ein Stufenschema wie bei den Standardtherapeutika der arteriellen Hypertonie eingesetzt werden. Nach Ausschöpfen der als verträglich angesehenen Dosierungen und Kombinationen der primär eingesetzten Substanzklassen sowie der Hinzugabe von Spironolacton (nach Ausschluss von Kontraindikationen) kann die in Abbildung 1 gezeigte Stufentherapie eingesetzt werden. Nach Hinzugabe eines Alpha-Blockers oder/und eines zentral wirksamen Antihypertensivums der zweiten Generation kann als *ultima ratio* eine Therapie mit Minoxidil oder (Di-)Hydralazin begonnen werden.

Die Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Reserveantihypertensiva sowie Indikation und Nebenwirkungen.

Interessenkonflikt

Die Autorin hat Vortragshonorare von Servier erhalten.

Dr. Julia Kerschbaum, MSc, MPH



Geboren 1983 in Horn, Studium der Humanmedizin in Innsbruck 2004–2010. 2012 Master of Science in Epidemiology sowie 2017 Master of Public Health, Berlin School of Public Health, Charité Berlin. 2018 Fachärztin für Innere Medizin, 2022 Additivfach Nephrologie.

2011 bis dato Mitarbeiterin an der Inneren Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Universität Innsbruck.

Literatur:

- Weber T, Arbeiter K, Ardelt F, Auer J et al. Österreichischer Blutdruckkonsens 2019 [Austrian Consensus on High Blood Pressure 2019]. Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 6): 489–590.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015; 386: 2059–68.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967–75.
- Jacob S, Klimm HJ, Rett K, Helsing K et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004; 112: 315–22.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie

Lecture Board:

PD Dr. Thomas Weber, Wels

Prof. Dr. Robert Zweiker, Graz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Hypertonie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt OK

meindfp.at

akademie der ärzte

Aktuelles E-Learning DFP-Konto SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- » Fortbildungen
- » Statistik

DFP-Konto

- » Übersicht
- » Kontodetails
- » Punkte buchen
- » Diplome

Einsatz von Reserveantihypertensiva in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie

AUTOR
J. Kerschbaum

1. Eine therapieresistente Hypertonie besteht bei Patienten, welche den Zielblutdruck unter der folgenden Therapie nicht erreichen:

- Monotherapie mit einem ACE-Hemmer oder Kalzium-Kanal-Blocker
- Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer und einem Kalzium-Kanal-Blocker
- Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer, einem Kalzium-Kanal-Blocker und einem Diuretikum
- Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer, einem Beta-Blocker und einem zentral wirksamen Antihypertensivum

2. Bei Nicht-Erreichen der Zielblutdruckwerte unter einer Standard-Dreifach-Therapie, welche ein Diuretikum enthält, sollte nach Ausschluss von Kontraindikation mit welcher Therapie begonnen werden?

- Alpha-Blocker
- Beta-Blocker
- zentral wirksames Antihypertensivum
- Spironolacton

3. Welche Nebenwirkung tritt bei Alphablockern nicht auf?

- Tachykardie
- Bradykardie
- Kopfschmerzen
- Orthostatische Hypertonie

Dr. Max Mustermann
Arztnummer: 168890-30
[Stammdaten ändern](#)
[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung von DFP-Punkte finden Sie unter <http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Eine (außer-) gewöhnliche Blutdrucksituation – Fallbericht

D. Zweiker^{1,2}

Kurzfassung: Eine 57-jährige Patientin stellt sich zur Therapieoptimierung bei kurz zuvor neu diagnostizierter, schwer einstellbarer arterieller Hypertonie in der Bluthochdruckambulanz vor. Eine umgehende Abklärung auf sekundäre Hypertonie im niedergelassenen Bereich war negativ, führte aber zu einer Verunsicherung der Patientin. Die vorliegenden Untersuchungen legen den Verdacht auf eine resistente primäre Hypertonie nahe. Eine adäquate Therapieeinstellung gelingt gemäß aktuellen Leitlinien.

Dieser Fallbericht zeigt auf, dass eine spät diagnostizierte primäre Hypertonie eine sekundäre Hypertonie imitieren kann, wobei zur Unterscheidung eine genaue Anamnese und Untersuchung

wichtig sind. Weiters wird auf die leitliniengerechte antihypertensive Therapie eingegangen, die auch in diesem Fall zu einer adäquaten Blutdrucksenkung geführt hat.

Schlüsselwörter: Antihypertensive Medikation, Primäre Hypertonie, Kombinationspräparat

Abstract: An extraordinary blood-pressure situation – Case Report. A 57-year-old female patient with recent new-onset arterial hypertension presents to the hypertension clinics for optimization of antihypertensive therapy. Secondary hypertension has already been ruled out in private practice, but the

patient is very concerned about the lab results. Due to the history, the diagnosis of primary hypertension is made and the blood pressure is adequately lowered by guideline-directed antihypertensive therapy.

This case illustrates the pitfalls of late-diagnosed primary arterial hypertension mimicking secondary hypertension. An exact history and further investigations are crucial to rule out secondary hypertension. Furthermore, state-of-the-art guideline-directed therapy is presented, which led to a favourable outcome in this case. **J Hyperton 2022; 26 (1): 9–12.**

Keywords: Antihypertensive medication, primary hypertension, combination therapy

■ Fallbericht

Eine 57-jährige Patientin stellte sich zur Kontrolluntersuchung beim niedergelassenen Internisten vor. Sie hatte keine Beschwerden. Als Vorerkrankungen waren HWS-Syndrom, benignes Leberhämangiom, Hyperurikämie, Helicobacter pylori-negative C-Gastritis und substituierte Hypothyreose bekannt. Die Dauermedikation bestand aus Pantoprazol (40 mg morgens), Gingko-Extrakt (Cerebogan®, 80 mg zweimal täglich) und Levothyroxin-Natrium (100 µg morgens).

Der klinische Status war bei gutem Allgemein- und normalem Ernährungszustand unauffällig. Im Labor (Blutbild, Niere, Leber, Schilddrüse, Harn, C-reaktives Protein, Lipide) gab es bis auf ein erhöhtes LDL von 141 mg/dL und Gesamtcholesterin von 247 mg/dL keine Auffälligkeiten. Das HDL-Cholesterin lag bei 84 mg/dL.

Die Blutdruckmessung in der Ordination ergab einen Blutdruck von 163/101 mmHg (systolisch/diastolisch) bei normfrequenter Herzaktion (70/min). Es erfolgte die Entscheidung zur Überprüfung des Blutdrucks zu Hause mittels Heimblutdruckmessung. Eine Einschulung auf ein zertifiziertes Blutdruckmessgerät mit Oberarmmanschette erfolgte während der Kontrolle, wobei aktuellen Leitlinien entsprechend die dreimalige Messung mit Notierung des Mittelwerts der beiden letzten Werte empfohlen wurde [1].

Bei erneuter Vorstellung beim Internisten nach zwei Wochen zeigte die Patientin einen Blutdruckpass mit erhöhten Blutdruckwerten, der Großteil der Messungen war über dem Heim-Grenzwert von 135/85 mmHg. Es erfolgte vom Internisten die

Diagnose einer arteriellen Hypertonie, eine antihypertensive Therapie mit Carvedilol 25 mg ½–0–½ wurde eingeleitet.

Vier Wochen nach der Therapieeinleitung erfolgte die Therapiekontrolle mittels ambulantem Blutdruckmonitorings.

■ Weitere Abklärung

Das ambulante Blutdruckmonitoring ergab im Mittelwert einen systolischen Wert, der sowohl im Gesamt- als auch im Tages- und Nachtschnitt unterhalb des Grenzwerts lag, der diastolische Wert war jedoch 1–3 mmHg über dem jeweiligen Grenzwert (Abbildung 1). Es wurde eine breite Diagnostik zum Ausschluss einer sekundären Hypertonie durchgeführt (Tabelle 1), die bis auf ein grenzwertig erhöhtes Normetanephrin im 24-Stunden-Harn unauffällig war. Die antihypertensive Therapie wurde um Valsartan/HCT (160/12,5 mg abends) erweitert. Das Normetanephrin zeigte sich in einer Kontrolle nach einem Monat wieder im Normbereich.

Es erfolgte eine weitere Dokumentation der Blutdruckwerte mittels Heimmessung für zwei Wochen, in der sich ein durchschnittlicher Blutdruck von 155/101 mmHg zeigte (unter einer dreifachen antihypertensiven Therapie mit Carvedilol 25 mg, Valsartan 160 mg, HCT 12,5 mg Tagesdosis) bei vermutlich gegebener Adhärenz. Es wurde die Entscheidung zur Vorstellung an der Hypertonie-Ambulanz gefällt.

■ Vorstellung in der Hypertonie-Ambulanz

In der Fachambulanz erfolgte eine genaue Anamnese, wobei die Patientin angab, erblich sowohl mütterlicher- als auch väterlicherseits vorbelastet zu sein. Außerdem hatte die Patientin bereits bei Ordinations-Blutdruckmessungen im Rahmen von Voruntersuchungen vor Jahren immer wieder einen erhöhten Blutdruck bemerkt, diesen jedoch jeweils durch Aufregung erklärt. Zu Hause habe sie vor der beschriebenen Kontrolluntersuchung beim Internisten noch nie Blutdruck gemessen.

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien, und ²Klinischen Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz
Korrespondenzadresse: DD. David Zweiker, 3. Medizinische Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin, Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37,
E-mail: davidzweiker@gmail.com

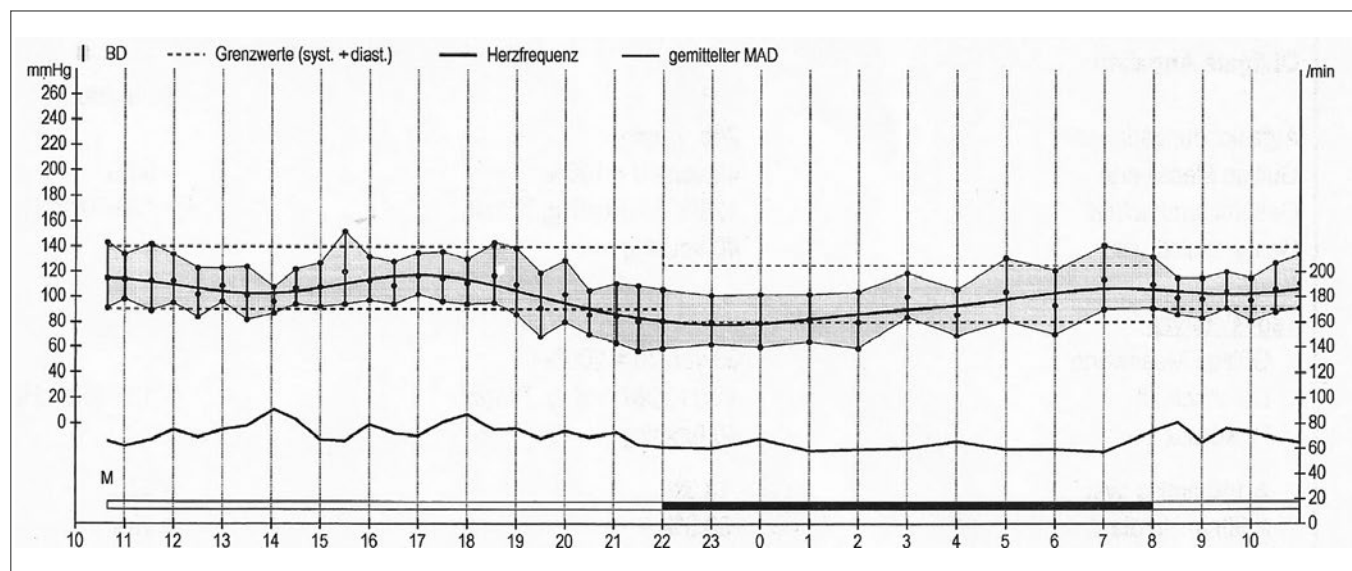


Abbildung 1: Ambulantes Blutdruckmonitoring unter Carvedilol 25 mg täglich. Gesamtmittelwert: 123/83 mmHg (Norm < 130/< 80 mmHg); Tagesmittelwert: 127/87 mmHg (Norm < 135/< 85 mmHg), Nachtmittelwert: 113/70 mmHg (Norm < 120/< 70 mmHg).

Im klinischen Status zeigte sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand, kardial kompensiert. Der periphere Gefäßstatus war unauffällig, der neurologische Status ebenfalls. In der Elektrokardiographie zeigte sich ein normokarder Sinusrhythmus ohne Rückbildungsstörungen. In der Echokardiographie zeigte sich eine gute biventrikuläre Funktion ohne regionale Wandbewegungsstörungen oder Vitien, jedoch mit einer grenzwertigen Linksventrikelhypertrophie (Septumdicke 11 mm). Eine ophthalmologische Kontrolle zum Ausschluss einer hypertensiven Retinopathie wurde empfohlen.

Ein Therapieversuch mit Amlodipin scheiterte wegen symptomatischen Beinödemen. Somit erfolgte eine Erhöhung der antihypertensiven Therapie mit Verdopplung der Dosis von Valsartan (auf 320 mg täglich) und Hydrochlorothiazid (auf 25 mg täglich). Außerdem wurde nach einer Verträglichkeitstestung dieser Medikamentenänderung Spironolaktone mit einer Dosis von 25 mg täglich begonnen. In den Heimblutdruckmessungen zeigte sich darauf ein Mittelwert von 130/85 mmHg.

Der Patientin wurde zu regelmäßigen Kontrollen beim niedergelassenen Internisten mit Laborkontrollen geraten und ein Kontrolltermin in einem Vierteljahr mit 24-Stunden-Blutdruckmessung wurde vereinbart.

Diskussion

Aus diesem Fall können mehrere Lehren gezogen werden:

- 1) Aus erhöhten Blutdruckmessungen bei Vorsorgeuntersuchungen sollte eine Konsequenz gezogen werden (Hypertonie-Screening).
- 2) Eine Abklärung auf sekundäre Hypertonie ist bei Erhebung einer entsprechenden Anamnese selbst bei therapierefraktärer Hypertonie unter nicht ausdosierter Mehrfachkombination einer antihypertensiven Therapie nicht notwendig, sondern kann zur Verunsicherung des Patienten beitragen.
- 3) Regelmäßige Kontrollen sind für eine anhaltende Adhärenz wichtig.

Erstens hat die Patientin schon vor Jahren bei medizinischen Kontrollen unter einem erhöhten Blutdruck gelitten, der von ärztlicher Seite jedoch nicht adäquat adressiert wurde. Vor allem die elterliche Vorbelastung mit Hypertonie erhöht die Vortest-Wahrscheinlichkeit, dass es sich nicht um einen reinen Weißkittelhypertonus gehandelt hat, sondern um eine neu diagnostizierte arterielle Hypertonie. Durch die Empfehlung, den Blutdruck zu Hause zu messen und eine Kontrolle beim Internisten wahrzunehmen, hätte eine antihypertensive Therapie schon vor Jahren eingeleitet werden können und das kardiovaskuläre Risiko der Patientin – unter anderem indiziert durch

Tabelle 1: Abklärung auf sekundäre Hypertonie

Sekundäre Hypertonieform	Durchgeführte Untersuchung	Ergebnis	Interpretation
Renovaskuläre Hypertonie	MR-Angiographie Niere	Kein Hinweis für renale Durchblutungsstörung	unauffällig
Aldosteronismus	Aldosteron/Renin-Ratio	6,7 pg/μIU (< 12)	unauffällig
Phäochromozytom	Normetanephrin im 24h-Harn	411 μg (< 390)	Initial grenzwertig erhöht, Kontrolle oB
Cushing-Syndrom	Kortisol	1,5 μg/dL (< 18)	unauffällig
Primärer Hyperparathyreoidismus	Kalzium	2,4 mmol/L (2,2–2,7)	unauffällig
Hypophysär bedingte Hypertonie	Klinische Untersuchung IGF-1/Somatomedin C)	normales Wachstum 125 μg/L (36–188)	unauffällig
Nierenfunktionsstörung	Kreatinin/GFR	0,9 mg/dL (< 1,0)	unauffällig
Schilddrüsenfunktionsstörung	TSH	1,04 μU/mL (0,38–5,33)	unauffällig

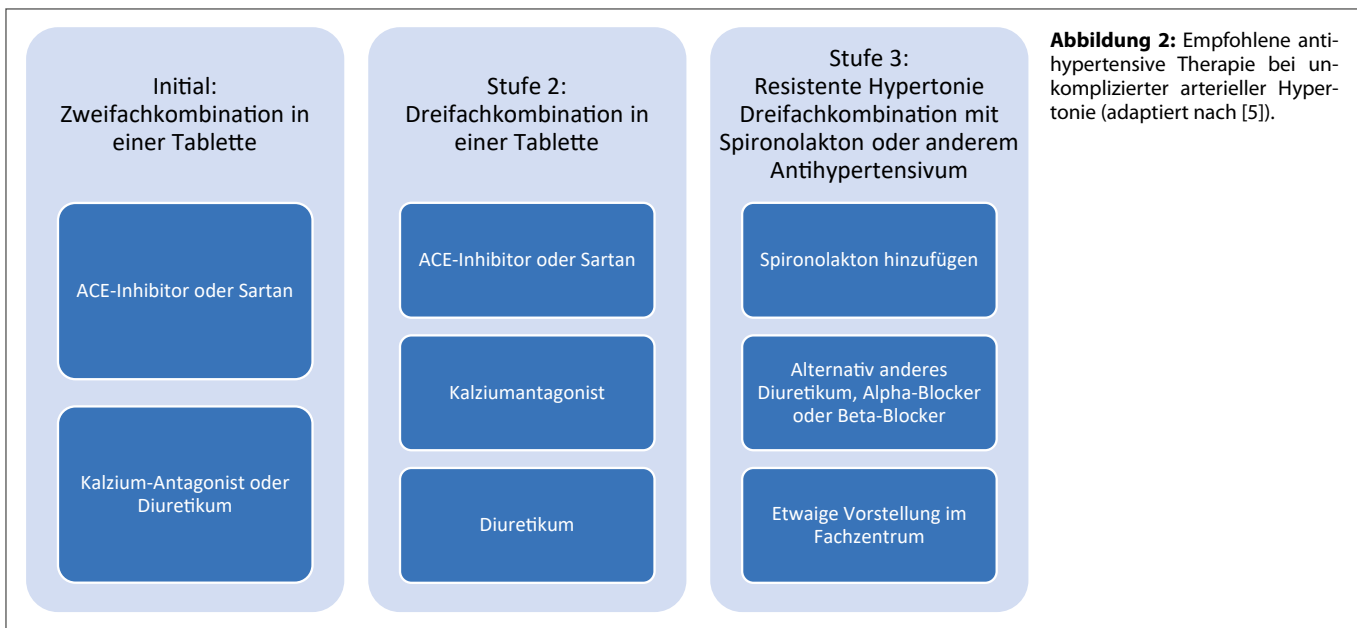


Abbildung 2: Empfohlene anti-hypertensive Therapie bei unkomplizierter arterieller Hypertonie (adaptiert nach [5]).

die Entwicklung einer Linksventrikelhypertrophie als Endorganschaden – wäre frühzeitig reduzierbar gewesen.

Zweitens sollen bei Neudiagnose einer arteriellen Hypertonie eine genaue Anamnese und körperliche Untersuchung erfolgen, um die Vortestwahrscheinlichkeit einer kausal behandelbaren sekundären Hypertonie beurteilen zu können. Für die Praxis ist der österreichische Blutdruckkonsens ein guter Wegweiser [2]. In Tabelle 2 sind typische Patientencharakteristiken für eine sekundäre Hypertonie angegeben, die eine weitere Diagnostik triggern sollen. Eine breite Abklärung auf sekundäre Hypertonie ist auf jeden Fall nicht für jeden Patienten empfehlenswert, da jeder Test auch eine Falsch-Positivrate mit sich bringt und somit den Patienten zusätzlich zumindest verunsichern kann. Angesichts der typischen Anamnese und des anfangs nur gering erhöhten 24-Stunden-Blutdrucks unter Betablockertherapie (Abbildung 1) ist die Notwendigkeit einer sofortigen Abklärung auf sekundäre Hypertonie in diesem Fall zu hinterfragen. Das falsch-positiv erhöhte Normetanephrin im Harn hat in diesem Fall auch zu einer Verunsicherung der Patientin geführt, obwohl dies viele Gründe haben kann (beispielsweise Einnahme von Antidepressiva, Diuretika, Betablocker oder Kalziumantagonisten) [3].

Drittens ist es bei dieser Patientin besonders wichtig, die Therapieadhärenz sicherzustellen, um eine gute Therapieeinstellung für viele Jahre zu gewährleisten. Anfangs ist die Motivation der Einnahme einer antihypertensiven Therapie zwar meist groß, im Laufe der Jahre kann sie jedoch sinken. Eine wichtige Rolle spielt auch die Auswahl des Antihypertensivums: Die Kombinationstherapie aus zwei antihypertensiven Wirkstoffen zeigt eine um 5 mmHg höhere Blutdrucksenkung als die Dosisverdoppelung eines Präparats [4] bei gleichzeitig geringer Nebenwirkungsrate. Deshalb wird in den meisten Fällen als Ersttherapie eine Kombinationstablette mit zwei antihypertensiven Wirkstoffen von den Leitlinien empfohlen [1]. Bei unkomplizierter Hypertonie sollte eine Kombination aus ACE-Inhibitor oder Sartan und einem Diuretikum oder Kalzium-Antagonisten eingeleitet werden [1]. Bei fehlendem Ansprechen sollte eine Dreifach-Kombination mit ACE-Inhibitor/

Sartan, Kalzium-Antagonist und Diuretikum in einer Tablette verwendet werden. Bei dennoch erhöhtem Blutdruck geht man von einer resistenten Hypertonie aus, weswegen Spironolakton eingesetzt werden sollte [5] (Abbildung 2). Die Ersttherapie mit anderen, schlechter verträglichen, antihypertensiven Medikamenten wird nur bei Vorliegen von Komorbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit) empfohlen; somit spielt der Betablocker in der unkomplizierten Hypertonie eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 2: Hinweise für eine sekundäre Hypertonie (adaptiert nach [2])

Jüngeres Manifestationsalter (unter 40 Jahre) mit deutlich ausgeprägter Hypertension (Grad-II-Hypertonie) oder das Auftreten einer arteriellen Hypertonie im Kindesalter
Plötzlicher Beginn und/oder sich rasch verschlechternde Hypertonie bei Patienten mit vorher dokumentierter Normotension
Resistente Hypertonie
Schwere Formen der Hypertonie einschließlich hypertensiver Notfälle
Ausgedehnte Hypertonie-vermittelte Organschäden
Klinische oder biochemische Parameter, die auf eine endokrine Hypertonie (spontane oder Diuretika-induzierte Hypokaliämie, Episoden von Muskelschwäche und Tetanie – Aldosteronismus; charakteristische Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion, eines Hyperparathyreoidismus oder eines Cushing-Syndroms) hinweisen
Klinische oder biochemische Parameter (Serum-Kreatinin, Harnsediment, Eiweißausscheidung im Harn), die auf eine chronische Nierenerkrankung hinweisen
Schwangerschaft oder Verwendung von Kontrazeptiva
Verwendung bestimmter Medikamente / Substanzen (Kokain, Amphetamine, Kortikosteroide, nasale Vasokonstriktoren, antineoplastische Chemotherapeutika, Yohimbin, Lakritze)
Klinische Zeichen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms (Schnarchen, nächtliche Atempausen, Tagesmüdigkeit)
Symptome (wiederholte Episoden mit Schweißausbrüchen, Kopfschmerzen, Angstzuständen und Palpitationen; Café-au-lait-Flecken) oder Familiengeschichte eines Phäochromocytoms
Abdominelles Strömungsgeräusch (Nierenarterienstenose), Blutdruckdifferenz zwischen oberen und unteren Extremitäten ($\geq 20/10$ mm Hg) (Aortenisthmusstenose)
Aufgehobenes zirkadianes Blutdruckprofil in der 24-Stunden-Blutdruckmessung
Fehlende Familienanamnese

Da die antihypertensive Therapie bei zu starker Blutdruck-Senkung zu Beschwerden führen kann, sollte sie vor allem im grenzwertig erhöhten Bereich mit Sorgfalt angepasst werden. Warum in diesem Fall nach einem grenzwertigen 24-Stunden-Blutdruck-Befund die Therapie um Valsartan/HCT in hoher Dosierung erweitert wurde, ist den Autoren unklar. Dies hätte auf jeden Fall zu Komplikationen führen können, wie z. B. Schwindel oder Stürze. Die abendliche Gabe von Antihypertensiva, wie in diesem Fall, wird derzeit kontrovers gesehen [6, 7], vor allem Diuretika können zu Nykturie führen. Weiters ist die scheinbar fehlende Wirkung auf diese deutliche Therapieerhöhung kryptisch.

Die Überprüfung der Adhärenz ist im Alltag wie in diesem Fall sehr schwierig. Ob die Patientin nach der Therapierhöhung diese tatsächlich regelmäßig eingenommen oder aufgrund schlechter Verträglichkeit selbständig reduziert hat, ist fraglich. Zur Aufrechterhaltung der Adhärenz wurde die Patientin immerhin zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen im Abstand von mehreren Monaten eingeladen, um Therapieziele und mögliche Beschwerden besprechen zu können.

Abgesehen von der Behandlung der arteriellen Hypertonie und ihrer Folgen sollten auch andere Faktoren evaluiert werden, die das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen. Die aktuellen Präventions-Leitlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft empfehlen hier die Risiko-Evaluation mittels SCORE2 [8]. Neben Blutdruck, Raucherstatus, Geschlecht und Alter wird anstatt des Gesamt-Cholesterins (wie beim SCORE) das Non-HDL-Cholesterin zur Risikostratifizierung herangezogen. Im vorliegenden Fall liegt nach Optimierung der antihypertensiven Therapie das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten 10 Jahre bei unter 5 %, somit muss derzeit neben der Lebensstilmodifikation (noch) keine medikamentöse lipidsenkende Therapie etabliert werden.

DDr. David Zweiker



David Zweiker beschäftigt sich seit seines Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz mit kardiologischen Themen. Neben seinem Schwerpunkt Vorhofflimmern legt er seinen Fokus auf kardiale Interventionen (vor allem transkatane Aortenklappenimplantation, Herzschrittmacher- und CRT-Implantationen durch). Nach Beendigung des Doktoratsstudiums der medizinischen Wissenschaften an der Medizinischen Universität Graz absolvierte er 2020 einen Masterstudiengang in interventioneller Elektrophysiologie am San Raffaele-Spital, Mailand, Italien. Er ist zertifizierter

Bluthochdruckspezialist der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie und derzeit als Assistenzarzt an der 3. Medizinischen Abteilung der Klinik Ottakring bei Prof. Kurt Huber tätig.

Zusammenfassung

Spät erkannt, kann auch eine primäre Hypertonie vermeintlich rapid progredient sein und eine breite Diagnostik triggern, was jedoch zu einer Verunsicherung des Patienten führen kann. Eine konsequente Therapieeinstellung mit Hochtitration gängiger antihypertensiver Medikamente führt in den meisten Fällen zu einem adäquaten Ergebnis, ohne auf Reservemittel mit höherem Nebenwirkungspotential oder kostspielige Interventionen zurückgreifen zu müssen.

Fazit für die Praxis

- Opportunistisches Screening für arterielle Hypertonie kann Endorganschäden bei Spätdiagnose verhindern.
- Spät diagnostizierte arterielle Hypertonie kann eine sekundäre Hypertonie imitieren, eine breite Abklärung auf sekundäre Hypertonie ist jedoch nicht bei jedem Patienten hilfreich.
- Gemäß aktueller Leitlinien ist bei der Ersttherapie eine Kombinationstablette aus mehreren antihypertensiven Wirkstoffen empfohlen, bei resistenter Hypertonie Spirolonaktone. Beim unkomplizierten hypertensiven Patienten hat der Betablocker nur mehr einen untergeordneten Stellenwert.

Interessenkonflikt

Daiichi Sankyo (Beratertätigkeit), Boston Scientific (Grant)

Literatur:

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al and Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
- Weber T, Arbeiter K, Ardelt F, Auer J, Aufricht C, Brandt MC, et al. [Austrian Consensus on High Blood Pressure 2019]. Wien Klin Wochenschr 2019; 131: 489–590.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2656–66.
- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al and British Hypertension Society's PSG. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015; 386: 2059–68.
- Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, Narkiewicz K, Oparil S, Mancia G. Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. Blood Press 2020; 29: 135–6.
- Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moya A, Rios MT, et al and Hygia Project I. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J 2020; 41: 4565–76.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al and Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42: 3227–37.

Update on Hypertension Management 2021; 23: Nr. 76*

Nocturnal Hypertension: The Other Side of the Coin Nächtliche Hypertonie – die andere Seite der Medaille

M. Tadic¹, C. Cuspidi²

¹University Clinical Hospital Center "Dr. Dragisa Misovic-Dedinje", Department of Cardiology, Belgrade, Serbia;

²University of Milan-Bicocca and Istituto Auxologico Italiano, Clinical Research Unit, Meda, Italy

■ Einleitung

Die Office-Blutdruckmessung repräsentiert nicht den einzigen Standard in Diagnose, Behandlung und Screening der Hypertonie. Das ambulante Blutdruckmonitoring und die Selbstmessung ermöglichen die Evaluierung des Blutdruckes im Alltag sowie die Erkennung von Weißkittel-Hypertonie und maskierter Hypertonie. Das ambulante Blutdruckmonitoring ermöglicht zudem durch Messung des Blutdrucks über 24 Stunden die Identifizierung von zirkadianen Blutdruckmustern sowie von isolierter nächtlicher Hypertonie. Zunehmende Evidenz bezeugt, dass nächtliche Hypertonie mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie-medierten Organschäden und ungünstigem kardiovaskulärem Outcome verbunden ist [1, 2]. Eine rezente Studie zeigte eine unabhängige Assoziation von nächtlichem Blutdruck und inversem nächtlichen Blutdruckverhalten mit der kardiovaskulären Gesamt-Eventrate und insbesondere mit dem Auftreten von Herzinsuffizienz [3].

Fagard et al. konnten zeigen, dass der nächtliche Blutdruck bei hypertensiven Patienten generell ein besserer Outcome-Prädiktor ist als der Blutdruck tagsüber [4]. Ogedegbe et al. berichteten in einer afroamerikanischen Population, dass die isolierte nächtliche Hypertonie mit einer erhöhten linksventrikulären Masse, verglichen mit normotensiven Patienten, einhergeht [5].

Eine große spanische Studie zeigte, dass die nächtliche Hypertonie mit Albuminurie assoziiert ist und dass Patienten mit nächtlicher Hypertonie und Non-Dipping das schlechteste Risikoprofil aufwiesen [6].

■ Definition und Epidemiologie

Gemäß den ESH- (European Society of Hypertension) / ESC- (European Society of Cardiology) Guidelines ist die isolierte nächtliche Hypertonie definiert als ein nächtlicher Blutdruck ≥ 120 mmHg systolisch und / oder ≥ 70 mmHg diastolisch bei einem Blutdruck tagsüber $< 135 / 85$ mmHg; die isolierte Tages-Hypertonie als ein Blutdruck tagsüber $\geq 135 / 85$ mmHg bei einem nächtlichen Blutdruck von $< 120 / 70$ mmHg; dauer-

hafte Hypertonie als nächtlicher Blutdruck $\geq 120 / 70$ mmHg bei einem Blutdruck tagsüber von $\geq 135 / 85$ mmHg sowie ambulante Normotension als nächtlicher Blutdruck $< 120 / 70$ mmHg bei einem Blutdruck tagsüber von $< 135 / 85$ mmHg [7].

Das ambulante Blutdruckmonitoring ist die empfohlene Methode zur Diagnose der nächtlichen Hypertonie. Die Blutdruckselbstmessung ist eine wichtige Technik und eine rezente Studie zeigte, dass sie zuverlässiger und stärker mit dem linksventrikulären Massenindex assoziiert ist als die Office- und ambulante Messung [8]. Jedoch liefert die Selbstmessung keine Informationen über die nächtlichen Blutdruckwerte und zirkadianen Muster; daher sollte man vorsichtig sein bei der Interpretation der Schlussfolgerung dieser Studie, dass die Selbstmessung der beste Zugang zur Hypertonie-Diagnose sei.

In einer multiethnischen Studie war die Prävalenz der isolierten nächtlichen Hypertonie bei Chinesen (10,9 %), Japanern (10,2 %) und Südafrikanern (10,5 %) höher als bei Westeuropäern (6,0 %) und Osteuropäern (7,9 %) [9]. In einer Population von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz lag die Prävalenz der nächtlichen Hypertonie mit 20,4 % noch höher. In der Jackson Heart Study wurde bei 19 % der afroamerikanischen Gesamtkohorte eine nächtliche Hypertonie gefunden [5]. In der PAMELA-Studie (Pressioni Monitorate E Loro Associazioni), repräsentativ für die Bevölkerung von Monza, wurde eine isolierte nächtliche Hypertonie bei 11,4 % der Teilnehmer festgestellt [10].

■ Pathophysiologie

Der normale zirkadiane Blutdruckrhythmus ist durch einen höheren Blutdruck tagsüber gegenüber nachts gekennzeichnet, was einer erhöhten sympathischen Aktivität und erhöhten Kortisolsekretion morgens und tagsüber entspricht. Der morgendliche Blutdruckanstieg wird oft als verantwortlich für die Ruptur atherosklerotischer Plaques oder atherosklerotische Blutungen angesehen, was einen Trigger für Schlaganfall oder Herzinfarkt darstellen könnte.

Es gibt verschiedene Mechanismen einer nächtlichen Hypertonie. Erhöhter Gefäßwiderstand und erhöhte arterielle Steifigkeit, aber auch erhöhte Salzsensitivität und / oder erhöhter

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

Salzkonsum können Hauptursachen für nächtliche Hypertonie sein. Bei Patienten mit erhöhtem Kreislaufvolumen sind Tages- und Nachtblutdruck erhöht. Eine renale Dysfunktion, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und sympathische Überaktivierung erhöhen die Salzsensitivität. Alter, Stress, Übergewicht, Diabetes und Schlafstörungen wie obstruktive Schlafapnoe und Insomnie begünstigen all diese Mechanismen, die zur nächtlichen Hypertonie führen können. Gleichwohl sind alle diese Komorbiditäten und Umstände auch für hypertonieinduzierte Organschäden und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verantwortlich. Daher ist es nicht einfach, zwischen den Effekten der nächtlichen Hypertonie und den Voraussetzungen, die für nächtliche Hypertonie prädisponieren, zu unterscheiden.

■ Nächtliche Hypertonie und Endorganschäden

Die hypertonieinduzierten Organschädigungen umfassen strukturelle und funktionelle Veränderungen des linken Ventrikels (LV), in erster Linie LV-Hypertrophie und diastolische LV-Dysfunktion, ebenso Nierenschädigungen, die hauptsächlich durch Mikroalbuminurie entdeckt werden können, sowie Gefäßveränderungen, festgestellt durch die Intima-Media-Dicke der Karotis sowie durch Messung der arteriellen Steifigkeit.

Eine große Metaanalyse mit 2083 Patienten mit nächtlicher Hypertonie und 1574 Patienten mit nächtlichem Normalblutdruck zeigte einen signifikant erhöhten LV-Masseindex und Karotis-Intima-Media-Dicke bei den Patienten mit nächtlicher Hypertonie, was auf eine Assoziation zwischen nächtlicher Hypertonie und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Strukturveränderung in der Karotis, aber auch den Koronargefäßen hinweist [1]. Die gleiche Autorengruppe berichtete keinen signifikanten Unterschied in der LV- und Karotis-Intima-Media-Dicke und Harn-Albumin-Exkretion zwischen Dipping- und Non-Dipping-Blutdruckmustern bei Patienten mit nächtlicher Hypertonie [11].

Unsere Studiengruppe konnte zeigen, dass die nächtliche Hypertonie mit verschlechterter LV-Deformation, rechtsventrikulärer und linksatrialer Deformation (strain) assoziiert ist [12, 13]. Die verschlechterte kardiale Deformation bei Patienten mit isolierter nächtlicher Hypertonie war mit jener von Patienten mit Tages-Hypertonie vergleichbar [12, 13]. Patienten mit Tages- und Nacht-Hypertonie wiesen die schlechteste kardiale Mechanik auf, verglichen mit Patienten mit isolierter Tages- oder Nacht-Hypertonie. Jedoch ist es schwierig, den Einfluss einer LV-Hypertrophie auf die kardiale Mechanik von der Auswirkung eines nächtlichen Bluthochdruckes zu unterscheiden.

■ Nächtliche Hypertonie und Outcome

Der nächtliche Bluthochdruck ist ein wichtiger Prädiktor für Folgeerkrankungen in der hypertensiven Population. Kürzlich wurde die „Japan Morning Surge Home Blood Pressure“-Studie publiziert [14], die 2745 kardiovaskuläre Hochrisikopatienten umfasste und zeigen konnte, dass nächtliche Hypertonie und tagsüber und nachts anhaltende Hypertonie unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse wie Angina pec-

toris, Myokardinfarkt und Schlaganfall darstellen. Die Tages-Hypertonie erwies sich nach Adjustierung demographischer Variablen (Alter, Geschlecht) sowie klinischer und Verhaltenscharakteristika nicht mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert [14]. Umgekehrt waren die nächtliche Hypertonie und die anhaltende Hypertonie auch nach Adjustierung unabhängig mit kardiovaskulären Events assoziiert.

Eine große Untersuchung mit 8711 Teilnehmern, randomisiert aus 10 Populationen rekrutiert, zeigte, dass die isolierte nächtliche Hypertonie, festgestellt durch ambulantes Blutdruckmonitoring, mit einem erhöhten Risiko der Gesamtmortalität sowie der kardiovaskulären Events (Schlaganfall, Herzinfarkt, Revaskularisation, Herzinsuffizienz) in Zusammenhang steht [15]. Patienten mit isolierter Tages- oder Nacht-Hypertonie wiesen eine ähnliche Gesamtmortalität und ein ähnliches Risiko für kardiovaskuläre Events auf – signifikant höher als bei Normotensiven, jedoch signifikant niedriger als bei Patienten mit anhaltender Hypertonie. Es zeigte sich, dass die isolierte nächtliche Hypertonie, nach Adjustierung von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rauchen und Trinken, Serumcholesterin, kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese und Diabetes mellitus, nur mit der Gesamtmortalität und allen kardiovaskulären Events assoziiert war, nicht jedoch mit der nicht-kardialen Mortalität, kardialen Events und Schlaganfall. Die isolierte Tages-Hypertonie war unabhängig mit gesamt-kardiovaskulären und mit kardialen Events assoziiert [15].

■ Management der nächtlichen Hypertonie

Die medikamentöse Therapie stellt die First-Line-Behandlung der nächtlichen Hypertonie dar. Chronotherapie mit Medikamenteneinnahme zur Schlafenszeit ist der Eckpfeiler. Der kürzlich publizierte „Hygia Chronotherapy Trial“ zeigte [16], dass die Routinégabe von ≥ 1 blutdrucksenkenden Medikament zur Schlafenszeit in einer verbesserten Blutdruckkontrolle resultierte und das Auftreten kardiovaskulärer Major-Events wie kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation, Herzinsuffizienz und Schlaganfall signifikant reduzierte, verglichen mit einer morgendlichen Gabe, sogar nach Adjustierung von Alter, Geschlecht, Typ-2-Diabetes, chronische Nierenerkrankung, Rauchen, HDL-Cholesterin, systolischem Nacht-Blutdruckmittelwert, relativen Abfall des systolischen Blutdrucks im Schlaf und vorangegangenen kardiovaskulären Events. Eine Gabe zur Schlafenszeit verminderte das Risiko jeder Komponente eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes: kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Revaskularisation, Herzinsuffizienz, Schlaganfall. Die Autoren inkludierten alle Hauptklassen der Antihypertensiva.

Als nicht-pharmakologische Therapie können die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe durch CPAP (continuous positive airway pressure) und Gewichtsreduktion erwogen werden. Picard et al. [17] zeigten, dass die CPAP-Therapie die nächtlichen Blutdruckschwankungen, nächtliche Hypertonie und arterielle Steifigkeit reduzierte. Die CPAP-Therapie senkte den maximalen systolischen Blutdruck um 9 mmHg bereits nach der ersten Nacht. Nach 6-monatiger CPAP-Therapie zeigte sich eine zusätzliche Senkung des mittleren nächtlichen systolischen Blutdrucks um 10 mmHg [17].

■ Schlussfolgerungen

Die Datenlage zeigt einen starken Zusammenhang zwischen nächtlichem Blutdruck und hypertonieinduzierten Organschäden sowie dem Outcome hypertensiver Patienten. Das Management des nächtlichen Bluthochdrucks ist wichtig, um kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, aber auch hypertonieinduzierte Organschäden wie LV-Hypertrophie und -dysfunktion sowie Niereninsuffizienz, zu verhindern.

Jüngste Ergebnisse unterstützen die Verwendung der Selbstmessung anstatt des ambulanten Blutdruckmonitorings zur Hypertoniediagnose in der klinischen Praxis. Jedoch ist diese Methode nicht brauchbar zur Diagnostik der isolierten nächtlichen Hypertonie und zur Bestimmung von zirkadianen Blutdruckmustern, die wichtige Prädiktoren der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind. Daher sollte das ambulante Blutdruckmonitoring der Eckpfeiler zur Diagnose und zum Monitoring hypertensiver Patienten sein, wo immer es verfügbar und anwendbar ist.

Ein chronotherapeutischer Zugang bei der medikamentösen Behandlung und gegebenenfalls Unterstützung durch CPAP-Therapie ist bei Patienten mit nächtlicher Hypertonie ernsthaft zu überlegen.

Literatur:

- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nocturnal hypertension and subclinical cardiac and carotid damage: an updated review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2016; 18: 913–20.
- Kario K. Nocturnal hypertension new technology and evidence. *Hypertension* 2018; 71: 997–1009.
- Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al; JAMP Study Group. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP Study. *Circulation* 2020; 142: 1810–20.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55–61.
- Ogedegbe G, Spruill TM, Sarpong DF, Agyemang C, Chaplin W, Pastva A, et al. Correlates of isolated nocturnal hypertension and target organ damage in a population-based cohort of African Americans: the Jackson Heart Study. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1011–6.
- de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens* 2014; 27: 680–7.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Schwartz JE, Muntner P, Kronish IM, Burg MM, Pickering TG, Bigger JT, Shimbo D. Reliability of office, home, and ambulatory blood pressure measurements and correlation with left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2911–22.
- Li Y, Staessen JA, Lu L, Li LH, Wang GL, Wang JG. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. *Hypertension* 2007; 50: 333–9.
- Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Is night-time hypertension worse than daytime hypertension? A study on cardiac damage in a general population: the PAMELA study. *J Hypertens* 2017; 35: 506–12.
- Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 2012; 25: 869–75.
- Tadic M, Cuspidi C, Pencic-Popovic B, Celic V, Mancia G. The influence of night-time hypertension on left ventricular mechanics. *Int J Cardiol* 2017; 243: 443–8.
- Tadic M, Cuspidi C, Pencic-Popovic B, Celic V, Mancia G. The relationship between nighttime hypertension and left atrial function. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2017; 19: 1096–104.
- Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Cardiovascular event risks associated with masked nocturnal hypertension defined by home blood pressure monitoring in the J-HOP nocturnal blood pressure study. *Hypertension* 2020; 76: 259–66.
- Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010; 28: 2036–45.
- Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moya A, Rios MT, et al; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2020; 41: 4565–76.
- Picard F, Panagiotidou P, Weinig L, Steffen M, Tammen AB, Klein RM. Effect of CPAP therapy on nocturnal blood pressure fluctuations, nocturnal blood pressure, and arterial stiffness in patients with coexisting cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2021; 25: 151–61.

Blutdruck Ziel!

Cenipres®

1 Tablette

24h-Wirkung

Fachkurzinformation siehe Seite 17

GEBRO PHARMA

green box

■ Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis

Nazarzadeh M et al. *Lancet* 2021; 398: 1803–10.

Abstract

Background: Blood pressure lowering is an established strategy for preventing microvascular and macrovascular complications of diabetes, but its role in the prevention of diabetes itself is unclear. We aimed to examine this question using individual participant data from major randomised controlled trials.

Methods: We performed a one-stage individual participant data meta-analysis, in which data were pooled to investigate the effect of blood pressure lowering *per se* on the risk of new-onset type 2 diabetes. An individual participant data network meta-analysis was used to investigate the differential effects of five major classes of antihypertensive drugs on the risk of new-onset type 2 diabetes. Overall, data from 22 studies conducted between 1973 and 2008, were obtained by the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (Oxford University, Oxford, UK). We included all primary and secondary prevention trials that used a specific class or classes of antihypertensive drugs versus placebo or other classes of blood pressure lowering medications that had at least

1000 persons-years of follow-up in each randomly allocated arm. Participants with a known diagnosis of diabetes at baseline and trials conducted in patients with prevalent diabetes were excluded. For the one-stage individual participant data meta-analysis we used stratified Cox proportional hazards model and for the individual participant data network meta-analysis we used logistic regression models to calculate the relative risk (RR) for drug class comparisons.

Findings: 145 939 participants (88 500 [60.6%] men and 57 429 [39.4%] women) from 19 randomised controlled trials were included in the one-stage individual participant data meta-analysis. 22 trials were included in the individual participant data network meta-analysis. After a median follow-up of 4.5 years (IQR 2.0), 9883 participants were diagnosed with new-onset type 2 diabetes. Systolic blood pressure reduction by 5 mm Hg reduced the risk of type 2 diabetes across all trials by 11% (hazard ratio 0.89 [95% CI 0.84–0.95]). Investigation of the effects of five major classes of antihypertensive drugs

showed that in comparison to placebo, angiotensin-converting enzyme inhibitors (RR 0.84 [95% 0.76–0.93]) and angiotensin II receptor blockers (RR 0.84 [0.76–0.92]) reduced the risk of new-onset type 2 diabetes; however, the use of beta-blockers (RR 1.48 [1.27–1.72]) and thiazide diuretics (RR 1.20 [1.07–1.35]) increased this risk, and no material effect was found for calcium channel blockers (RR 1.02 [0.92–1.13]).

Interpretation: Blood pressure lowering is an effective strategy for the prevention of new-onset type 2 diabetes. Established pharmacological interventions, however, have qualitatively and quantitatively different effects on diabetes, likely due to their differing off-target effects, with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers having the most favourable outcomes. This evidence supports the indication for selected classes of antihypertensive drugs for the prevention of diabetes, which could further refine the selection of drug choice according to an individual's clinical risk of diabetes.

Blutdrucksenkung und Risiko eines Neuauftretens von Typ-2-Diabetes: eine individuelle Teilnehmerdaten-Metaanalyse

Hintergrund: Die Blutdrucksenkung ist eine etablierte Strategie zur Verhinderung von mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Diabetes, aber ihre Rolle bei der Prävention von Diabetes selbst ist unklar. Unser Ziel war es, diese Frage anhand individueller Teilnehmerdaten aus großen randomisierten kontrollierten Studien zu untersuchen.

Methoden: Wir führten eine einstufige Metaanalyse der individuellen Teilnehmerdaten durch, in der Daten gepoolt wurden, um die Wirkung einer Blutdrucksenkung *per se* auf das Risiko eines neu aufgetretenen Typ-2-Diabetes zu untersuchen. Eine Netzwerk-Metaanalyse einzelner Teilnehmerdaten wurde verwendet, um die unterschiedlichen Wirkungen von fünf Hauptklassen von Antihypertensiva auf das Risiko eines neu auftretenden Typ-2-Diabetes zu untersuchen. Insgesamt wurden Daten aus 22 Studien, die zwischen 1973 und 2008 durchgeführt wurden, von der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (Oxford University, Oxford,

UK) erhoben. Wir schlossen alle Primär- und Sekundärpräventionsstudien ein, die eine bestimmte Klasse oder Klassen von Antihypertensiva im Vergleich zu Placebo oder anderen Klassen von blutdrucksenkenden Medikamenten verwendeten, die mindestens 1000 Personenjahre Follow-up in jedem zufällig zugewiesenen Arm hatten. Teilnehmer mit bekannter Diabetes-Diagnose zu Studienbeginn und Studien, die an Patienten mit bereits diagnostiziertem Diabetes durchgeführt wurden, wurden ausgeschlossen. Für die einstufige Metaanalyse der Daten der einzelnen Teilnehmer verwendeten wir das stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell und für die Metaanalyse der Netzwerkdaten der einzelnen Teilnehmer verwendeten wir logistische Regressionsmodelle, um das relative Risiko (RR) für Vergleiche von Arzneimittelklassen zu berechnen.

Ergebnisse: 145.939 Teilnehmer (88.500 [60,6 %] Männer und 57.429 [39,4 %] Frauen) aus 19 randomisierten kontrollierten Studien wurden in die einstufige Metaanalyse der individu-

ellen Teilnehmerdaten eingeschlossen. 22 Studien wurden in die Netzwerk-Metaanalyse der individuellen Teilnehmerdaten eingeschlossen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren (IQR 2,0) wurde bei 9883 Teilnehmern ein neu aufgetretener Typ-2-Diabetes diagnostiziert. Eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 5 mmHg reduzierte das Risiko für Typ-2-Diabetes in allen Studien um 11 % (Hazard Ratio 0,89 [95 % KI 0,84–0,95]). Die Untersuchung der Wirkungen von fünf Hauptklassen von Antihypertensiva zeigte, dass im Vergleich zu Placebo Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (RR 0,84 [95 % 0,76–0,93]) und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (RR 0,84 [0,76–0,92]) das Risiko eines neu auftretenden Typ-2-Diabetes verringerten. Die Anwendung von Betablockern (RR 1,48 [1,27–1,72]) und Thiaziddiuretika (RR 1,20 [1,07–1,35]) erhöhte dieses Risiko. Es wurde für Kalziumkanalblocker keine wesentliche Auswirkung auf das Diabetesrisiko festgestellt (RR 1,02 [0,92–1,13]).

Interpretation: Die Blutdrucksenkung ist eine wirksame Strategie zur Prävention von neu auftretendem Typ-2-Diabetes. Etablierte pharmakologische Interventionen haben jedoch qualitativ und quantitativ unterschiedliche Wirkungen auf Diabetes, wahrscheinlich aufgrund ihrer unterschiedlichen Off-Target-Effekte, wobei Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker die günstigsten Ergebnisse erzielen. Diese Evidenz stützt die Indikation für ausgewählte Klassen von blutdrucksenkenden Arzneimitteln zur Vorbeugung von Diabetes und könnte die Auswahl des Antihypertensivums entsprechend dem klinischen Diabetesrisiko einer Person weiter verfeinern.

Kommentar und Fazit

1) Eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 5 mmHg reduzierte das Risiko für Typ-2-Diabetes in allen Studien um 11 %. Damit ist für die Praxis klar: Eine effektive Blutdrucksenkung ist eine wirksame Strategie zur Prävention von neu auftretendem Typ-2-Diabetes.

2) Die Verwendung von ACE-Hemmern und AT-1-Blockern reduzierte das Risiko für neu auftretenden Typ-2-Diabetes. Die Verwendung von Thiaziddiuretika und Beta-Rezeptorblockern erhöhte das Risiko für neu auftretenden Typ-2-Diabetes. Kalziumkanalblocker waren im Hinblick auf neu auftretenden Typ-2-Diabetes neutral.

3) Diese Erkenntnis unterstützt frühere Untersuchungen mit ähnlichen Ergebnissen für RAS-Blocker [McMurray JJ, et al. N Engl J Med 2010; 362: 1477–90; Bosch J et al. N Engl J Med 2006; 355: 1551–62].

4) Unterschiede in den Off-Target-Effekten der verschiedenen Antihypertensiva-Klassen dürften für die unterschiedlichen Effekte auf Diabetes-Neumanifestationen verantwortlich sein.

5) Zur Testung ihrer Hypothesen führten die Autoren auch eine ergänzende Analyse von Mendel'schen Randomisierungsstudien (Daten aus der International Consortium for Blood Pressure genome-wide Association Study und der UK Biobank) mit genetischen Varianten durch, die den Blutdruck über die bekannten Ziele derselben blutdrucksenkenden Medikamente beeinflussen. So waren etwa genetische Varianten, die das RAS beeinflussen und mit niedrigerem Blutdruck in Verbindung gebracht werden, ebenfalls mit einem verringerten Diabetesrisiko assoziiert. Dieser komplementäre Ansatz mit übereinstimmenden Resultaten stützt die Ergebnisse der Metaanalyse.

6) Die Auswahl des Antihypertensivums sollte unter Berücksichtigung des individuellen Patientenprofils und der Komorbiditäten auch entsprechend dem klinischen Diabetesrisiko einer Person getroffen werden.

7) Die Art und Weise, wie Typ-2-Diabetes definiert und festgestellt wurde (z. B. Kodierung von unerwünschten Ereignissen, administrative Codes – ICD oder Labortests speziell für Typ-2-Diabetes), war zwar unterschiedlich in den einzelnen Studien, es bestand jedoch kein signifikanter Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Blutdrucksenkung und der Entstehung von Diabetes. Bei Patienten mit Prädiabetes oder hohem Risiko für Diabetes könnte neben Lebensstilmodifikation und Metformin auch eine adäquate Blutdruckkontrolle, insbesondere mit RAS-Hemmung, als Strategie zur Verringerung des Diabetesrisikos in Betracht gezogen werden.

8) Inwieweit die Senkung des Diabetesrisikos auf die Blutdrucksenkung *per se* oder die spezifischen Effekte einer RAS-Hemmung auf die Entstehung von Diabetes zurückzuführen ist, bleibt ungeklärt.

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

Fachkurzinformation zum Cover-Corner und zum Inserat auf Seite 15

Cenipres 10 mg/20 mg Tabletten. Zusammensetzung: 10 mg Enalaprilmaleat, 20 mg Nitrendipin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette Cenipres 10 mg/20 mg enthält 63,58 mg Laktose-Monohydrat. **Hilfsstoffe:** Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Cenipres darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: – bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einem der sonstigen Bestandteile – bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem – Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft – bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall – bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere) – bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten – bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Die gleichzeitige Anwendung von Cenipres mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **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.**

■ Common surgical masks and unattended blood pressure changes in treated hypertensive patients

Konstantinidis D et al. *Hypertens Res* 2022; 45: 911–14.

Abstract

Although the effect of face masks on preventing airborne transmission of SARS-CoV-2 is well studied, no study has evaluated their effect on blood pressure (BP). Therefore, we investigated the effect of surgical masks on BP in 265 treated hypertensive patients. Following the routine mask-on office BP measurement, patients were left alone and randomized to automated of-

fice BP measurement, with measurements taken after first wearing a mask for 10 min, then without wearing the mask for 10 min, and vice versa. Among the participants, 115 were women (43.4%), the mean age was 62 ± 12 years, and the mean office BP was $134 \pm 15/81 \pm 12$ mmHg. There was no significant difference between mask-on unattended systolic BP

(133 ± 15 mmHg) and mask-off unattended systolic BP (132 ± 15 mmHg) ($P = 0.13$) or between mask-on unattended diastolic BP (77 ± 13 mmHg) and mask-off unattended diastolic BP (76 ± 13 mmHg) ($P = 0.32$). Surgical masks had no effect on BP in treated hypertensive patients.

Kommentar

Die schützende Wirkung von Gesichtsmasken hinsichtlich der Übertragung von Infektionskrankheiten wie SARS-CoV-2 ist evident, zu den potenziellen Auswirkungen auf kardiopulmonale Parameter gibt es allerdings wenige Daten. In der vorliegenden Studie wurde der Effekt des Tragens von chirurgischen Masken auf den Blutdruckwert untersucht. Die Hypothese des Studienteams ist, dass das Tragen der Maske unter anderem durch Aktivierung des Sympathikus zu höheren Blutdruckwerten führt.

Untersucht wurden 265 Patienten mit bekannter medikamentös behandelter Hypertonie. Die Patienten erhielten im Rahmen einer Routinekontrolle eine neue chirurgische Gesichtsmaske und der Blutdruck wurde unter standardisierten Bedingungen initial beobachtet automatisch gemessen. Nach Randomisierung erfolgten weitere Messungen, ebenfalls standardisiert und automatisch, nun aber unbeobachtet nach 10-minütigem Tragen der Maske und nach weiteren 10 Minuten ohne Maske, bzw. umgekehrt. Mit erhoben wurden weiters die Sauerstoffsättigung und die Herzfrequenz.

Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede in den erhobenen Parametern. Das Studienteam schließt daraus, dass das Tragen einer chirurgischen Maske keine Auswirkung auf den Blutdruck hat.

Als Limitation sind einerseits die relativ kurze Tragedauer der Maske von 10 Minuten zu erwähnen und das fehlende Erheben, wie lange vor dem Untersuchungstermin (z. B. Wartezeit in der Ambulanz, Anreise etc.) die Maske schon getragen wurde. Weiters handelt es sich um eine chirurgische Maske, die mehr Ventilation zulässt als z. B. eine FFP2-Maske, deren Anwendung möglicherweise einen anderen Effekt auf die erhobenen Parameter haben könnte.

Insgesamt ist die Studie aber als gute Nachricht für Kolleginnen und Kollegen zu werten, die auch nach der Pandemie chirurgische Masken tragen müssen: Etwaige Blutdruckspitzen sind laut dieser Studie zumindest nicht durch das Tragen der Maske ausgelöst.

Korrespondenzadresse:

Dr. Katharina Hohenstein-Scheibenecker
A-1040 Wien, Argentinierstraße 29 / BO3
E-Mail: office@blutdruckpraxis.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Candesartan Genericon® 8 mg/16 mg/32 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Candesartan Genericon® 8 mg: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil. Candesartan Genericon® 16 mg: Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. Candesartan Genericon® 32 mg: Jede Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Candesartan Genericon® 8 mg: Jede Tablette enthält 129,8 mg Lactose-Monohydrat. Candesartan Genericon® 16 mg: Jede Tablette enthält 121,8 mg Lactose-Monohydrat. Candesartan Genericon® 32 mg: Jede Tablette enthält 243,6 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Candesartan Genericon® wird angewendet zur: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen; Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis < 18 Jahren; Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3). Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein (Candesartan), ATC-Code: C09CA06. **Candesartan Genericon® 8 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon® 16 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon® 32 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

2022_05_Candesartan_L_JfH_01

■ Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease

Agarwal R et al. *N Engl J Med* 2021; 385: 2507–19.

Abstract

Background: Little evidence has been available to support the use of thiazide diuretics to treat hypertension in patients with advanced chronic kidney disease.

Methods: We randomly assigned patients with stage 4 chronic kidney disease and poorly controlled hypertension, as confirmed by 24-hour ambulatory blood-pressure monitoring, in a 1:1 ratio to receive chlorthalidone at an initial dose of 12.5 mg per day, with increases every 4 weeks if needed to a maximum dose of 50 mg per day, or placebo; randomization was stratified according to previous use of loop diuretics. The primary outcome was the change in 24-hour ambulatory systolic blood pressure from baseline to 12 weeks. Secondary outcomes were the change from baseline to 12 weeks in the urinary albumin-to-creatinine ratio, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level, plasma renin and aldosterone

levels, and total body volume. Safety was also assessed.

Results: A total of 160 patients underwent randomization, of whom 121 (76%) had diabetes mellitus and 96 (60%) were receiving loop diuretics. At baseline, the mean ($\pm$ SD) estimated glomerular filtration rate was 23.2 ± 4.2 ml per minute per 1.73 m^2 of body-surface area and the mean number of antihypertensive medications prescribed was 3.4 ± 1.4 . At randomization, the mean 24-hour ambulatory systolic blood pressure was 142.6 ± 8.1 mmHg in the chlorthalidone group and 140.1 ± 8.1 mmHg in the placebo group and the mean 24-hour ambulatory diastolic blood pressure was 74.6 ± 10.1 mmHg and 72.8 ± 9.3 mmHg, respectively. The adjusted change in 24-hour systolic blood pressure from baseline to 12 weeks was -11.0 mmHg (95% confidence interval [CI], -13.9 to -8.1) in the chlorthalidone group and -0.5 mmHg

(95% CI, -3.5 to 2.5) in the placebo group. The between-group difference was -10.5 mmHg (95% CI, -14.6 to -6.4) ($P < 0.001$). The percent change in the urinary albumin-to-creatinine ratio from baseline to 12 weeks was lower in the chlorthalidone group than in the placebo group by 50 percentage points (95% CI, 37 to 60). Hypokalemia, reversible increases in serum creatinine level, hyperglycemia, dizziness, and hyperuricemia occurred more frequently in the chlorthalidone group than in the placebo group.

Conclusions: Among patients with advanced chronic kidney disease and poorly controlled hypertension, chlorthalidone therapy improved blood-pressure control at 12 weeks as compared with placebo. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and the Indiana Institute of Medical Research; ClinicalTrials.gov number, NCT02841280).

Zusammenfassung und Kommentar

Thiazide und thiazidartige Diuretika gehören neben ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorblockern und Kalziumantagonisten zur ersten Wahl in der Behandlung der essenziellen Hypertonie. Die antihypertensive Wirkung besteht neben der saluretischen Wirkung und Reduktion des Cardiac Outputs auch in der Begünstigung der peripheren Vasodilatation. Aufgrund der diuretischen Wirkung im distalen Tubulus des Nephrons war der Einsatz bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR unter $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nicht empfohlen, da von einer relevanten Wirkung nicht auszugehen war.

In dieser Arbeit von Agarwal et al. wurde an 160 Patienten im Stadium IV einer chronischen Nierenerkrankung, welche zusätzlich an einem insuffizient eingestellten Blutdruck (bestätigt durch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung) litten, Chlorthalidon in niedriger Dosierung (12,5 mg) verabreicht und über 4 Wochen bis auf 50 mg pro Tag gesteigert. Zum Studienbeginn war der mittlere 24-Blutdruck systolisch bei 142 mmHg gelegen (Chlorthalidon-Gruppe) bzw. 140 mmHg in der Placebo-Gruppe (diastolisch 74 vs. 72 mmHg). Es zeigte sich nach 12 Wochen eine Senkung des Blutdrucks in der 24-Stunden-Messung um 11 mmHg in der Chlorthalidon-Gruppe ohne Änderung in der Placebo-Gruppe. Als Nebenwirkung in der Chlorthalidon-Gruppe wurden Hypokaliämie sowie reversible Anstiege des Serumkreatinins, Hyperglykämie und Hyperurikämie beschrieben. In einer Observationsfolgestudie über wei-

tere 3 Jahre zeigte sich ein geringeres Risiko für eine GFR unter 10 ml/min , Langzeitdialyse oder Tod in der mit Chlorthalidon behandelten Gruppe.

Agarwal et al. zeigen hier zum ersten Mal, dass der Einsatz von Thiaziddiuretika (repräsentiert durch das in den amerikanischen Ländern deutlich populärere Chlorthalidon) zu einer Verbesserung von Blutdruckwerten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führt, ohne dabei relevante Nebenwirkungen zu erzeugen und im zusätzlich evaluierten Observationsteil der Studie über weitere 3 Jahre auch kein höheres Risiko einer rascher erreichten Dialysepflichtigkeit, Tod oder GFR unter $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Die Nebenwirkungen beinhalten, wie pathophysiologisch zu erwarten war, neben Elektrolytstörungen, Hyperurikämie und Glukosestoffwechselbeeinträchtigungen reversible Kreatininanstiege, die möglicherweise auch auf eine bessere Blutdruckkontrolle zurückzuführen sind. Wie in der ALLHAT-Studie, die ebenfalls Chlorthalidon als Untersuchungssubstanz verwendete, konnte kein Hinweis auf eine signifikante Einschränkung der Nierenfunktion gesehen werden, wobei in der ALLHAT-Studie Patienten mit normalem Ausgangskreatininwert eingeschlossen waren.

Auch wenn es sich hier um eine in der Fallzahl kleine Studie handelt, zeigen sich die Ergebnisse signifikant zugunsten einer

Verwendung von Chlorthalidon bei eingeschränkter Nierenfunktion und arterieller Hypertonie. Mittelfristig kann eine Aufnahme in Hypertonieempfehlungen angenommen werden, wenn sich dies in größeren Studien bestätigt.

Der Therapieversuch mit einem Thiazid oder thiazidähnlichen Diuretikum bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und insuffizient eingestellter Hypertonie kann somit erwogen

werden, wenngleich die Ergebnisse nicht einfach 1:1 auf die in Österreich deutlich häufiger verwendeten Hydrochlorothiazid-Präparate übertragen werden können.

Korrespondenzadresse:

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

Hypertension News-Screen

S. Perl

■ Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy

Tita A et al. *N Engl J Med* 2022; 386: 1781–92.

Abstract

Background: The benefits and safety of the treatment of mild chronic hypertension (blood pressure, < 160/100 mmHg) during pregnancy are uncertain. Data are needed on whether a strategy of targeting a blood pressure of less than 140/90 mmHg reduces the incidence of adverse pregnancy outcomes without compromising fetal growth.

Methods: In this open-label, multicenter, randomized trial, we assigned pregnant women with mild chronic hypertension and singleton fetuses at a gestational age of less than 23 weeks to receive antihypertensive medications recommended for use in pregnancy (active-treatment group) or to receive no such treatment unless severe hypertension (systolic pressure $\geq$ 160 mmHg; or diastolic pressure $\geq$ 105 mmHg) developed (control group). The primary outcome was a composite of preeclampsia with severe features, medically indi-

cated preterm birth at less than 35 weeks' gestation, placental abruption, or fetal or neonatal death. The safety outcome was small-for-gestational-age birth weight below the 10th percentile for gestational age. Secondary outcomes included composites of serious neonatal or maternal complications, preeclampsia, and preterm birth.

Results: A total of 2408 women were enrolled in the trial. The incidence of a primary-outcome event was lower in the active-treatment group than in the control group (30.2% vs. 37.0%), for an adjusted risk ratio of 0.82 (95% confidence interval [CI], 0.74 to 0.92; $P < 0.001$). The percentage of small-for-gestational-age birth weights below the 10th percentile was 11.2% in the active-treatment group and 10.4% in the control group (adjusted risk ratio, 1.04; 0.82 to 1.31; $P = 0.76$). The incidence of serious maternal complications was

2.1% and 2.8%, respectively (risk ratio, 0.75; 95% CI, 0.45 to 1.26), and the incidence of severe neonatal complications was 2.0% and 2.6% (risk ratio, 0.77; 95% CI, 0.45 to 1.30). The incidence of any preeclampsia in the two groups was 24.4% and 31.1%, respectively (risk ratio, 0.79; 95% CI, 0.69 to 0.89), and the incidence of preterm birth was 27.5% and 31.4% (risk ratio, 0.87; 95% CI, 0.77 to 0.99).

Conclusions: In pregnant women with mild chronic hypertension, a strategy of targeting a blood pressure of less than 140/90 mmHg was associated with better pregnancy outcomes than a strategy of reserving treatment only for severe hypertension, with no increase in the risk of small-for-gestational-age birth weight. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute; CHAP ClinicalTrials.gov number, NCT02299414).

Zusammenfassung und Fazit

Immer häufiger besteht bei schwangeren Frauen eine arterielle Hypertonie, sodass sich die Frage nach der adäquaten Therapie und dem richtigen Zielwert in der ärztlichen Praxis immer öfter stellt. Ursächlich für die Zunahme dieser Hypertonikerinnen ist möglicherweise ein späterer Kinderwunsch mit einem Alter über 35 Jahren bei Eintritt der Schwangerschaft, sowie Übergewicht und Adipositas. 55,9 % aller Gebärenden in den USA erfüllten 2019 eines dieser Kriterien; dunkelhäutige Frauen schienen dabei häufiger betroffen zu sein als weiße Frauen. Die Notwendigkeit einer Therapie der schweren Hypertonie in der Schwangerschaft steht außer Frage, der Benefit und die Sicherheit einer Therapie bei milder Hypertonie ist jedoch nach wie vor nicht sicher geklärt.

Das „Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium“ hat dies nun in einer offenen, multizentrischen, randomisierten Studie untersucht, die rezent im NEJM publiziert wurde. Eingeschlossen wurden 2408 Frauen mit bekannter oder neu diagnostizierter arterieller Hypertonie vor der 23. Gestationswoche einer Einlingsschwangerschaft. Als Einschlusskriterium wurden systolische Blutdruckwerte über 140 mmHg oder diastolische Werte von 90 mmHg und höher festgelegt. Die Messwerte mussten zweimal bestätigt und vor der 20. Gestationswoche gemessen worden sein. Eine vorbestehende Hypertonie wurde durch erhöhte Blutdruckmesswerte (140/90 mmHg) oder eine vorbestehende antihypertensive Therapie definiert.

Die Blutdruckmessung erfolgte entsprechend einem validierten standardisierten Protokoll mit einem automatisierten Device. Die Patientinnen wurden 1:1 in eine Aktive-Behandlungs-Gruppe (Ziel unter 140/90 mmHg) oder in eine Kontrollgruppe randomisiert; in dieser wurde die antihypertensive Therapie beibehalten und nur bei systolischen Blutdruckwerten über 160 oder diastolischen Blutdruckwerten über 105 mmHg zusätzlich therapiert. Die Patientinnen in der Aktivgruppe erhielten als First-line-Antihypertensivum Labetalol oder Nifedipin, bzw. Amlodipin oder Methyldopa, wenn dies von der Patientin präferiert wurde. Die Medikation wurde bis zur maximal tolerablen Dosis auftitriert.

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Präeklampsie mit schwerwiegenden Umständen bis 2 Wochen nach der Geburt, Einleitung einer Geburt vor der 35. SSW aufgrund mütterlicher oder fetaler Erkrankungen, Plazentaablösung und fetaler oder neonataler Tod. Die Präeklampsie wurde entsprechend den ACOG-Kriterien definiert. Der primäre Sicherheitsendpunkt war unzureichendes fetales Wachstum (Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile des Gestationsalters).

Sekundäre Endpunkt-Daten inkludierten mütterlichen Tod und schwere Komplikationen (Herzinsuffizienz, Insult, Enzephalopathie, Myokardinfarkt oder Angina pectoris, Lungenödem, intensivmedizinischer Aufenthalt oder Nierenversagen), jegliche Frühgeburtlichkeit und neonatale Komplikationen.

In den Ergebnissen fand sich bei 56 % der eingeschlossenen Frauen eine vorbestehende, therapierte Hypertonie, 22 % hatten eine vorbestehende Hypertonie ohne Medikation und 22 % waren neu diagnostizierte Hypertonikerinnen. 16 % der Frauen hatten Diabetes, der mittlere Body Mass Index lag bei $37,7 \pm 10$.

Die Inzidenz des primären Endpunktes war in der aktiv therapierten Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (30,2 % versus 37,0 %) für das adjustierte Risiko von 0,82 ($p < 0,001$). Das bedeutet eine NNT von 14,7, um ein primäres Endpunkt-Event zu verhindern. Der Prozentsatz der Babys mit Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile des Gestationsalters lag bei 11,2 % in der aktiv therapierten Gruppe und 10,4 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,6$). Die Inzidenz schwerer mütterlicher Komplikationen war 2,1 % vs. 2,8 % und die Inzidenz von schweren neonatalen Komplikationen 2,0 versus 2,6 %. Das Auftreten einer Präeklampsie in den beiden Gruppen lag bei 24,4 % und 31,1 % und die Inzidenz einer Frühgeburt 27,5 % versus 31,4 %.

Zusammenfassend erscheint bei schwangeren Frauen mit milder Hypertonie die Strategie der niedrigeren Blutdruckzielwerte ($< 140/90$ mmHg) mit einem günstigeren Schwangerschafts-Outcome vergesellschaftet zu sein, ohne dabei ein erhöhtes Risiko für niedrigeres Geburtsgewicht darzustellen.

In jedem Fall sollen schwangere Patientinnen mit Bluthochdruck regelmäßig Selbstmessungen durchführen und sich engmaschigen ärztlichen Kontrollen unterziehen. Die entsprechenden aktuellen österreichischen Empfehlungen zur Therapie schwangerer oder stillender Patientinnen finden Sie im Österreichischen Blutdruckkonsensus unter www.hochdruckliga.at

Korrespondenzadresse:

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

Hypertension News-Screen

R. Zweiker

■ Blood pressure from the optical Aktiia Bracelet: a 1-month validation study using an extended ISO81060-2 protocol adapted for a cuffless wrist device

Vybornova A, et al. *Blood Press Monit* 2021; 26: 305–11

Abstract

Objective: The objective of this study (NCT04027777) was to assess the accuracy and precision of the Aktiia Bracelet, a CE-marked non-invasive optical blood pressure (BP) monitor worn at the wrist, over a period of 1 month.

Methods: In this study, participants aged between 21 and 65 years were recruited. The clinical investigation ex-

tended the ISO81060-2:2013 standard to the specificities of cuffless devices. Each BP assessment consisted of the simultaneous recording of optical signals with Aktiia Bracelet and double-blinded auscultation by two trained observers in the standard sitting position. The algorithms of Aktiia Bracelet further processed the recorded optical signals to perform a signal quality check

and to calculate uncalibrated estimates of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP). These estimates were transformed into mmHg using a subject-dependent calibration parameter, which was calculated using the first two available reference measurements per subject.

Results: Eighty-six participants were included in the analysis. The mean and

SD of the differences between Aktiia Bracelet estimates and the reference (ISO81060-2 criterion 1) were 0.46 ± 7.75 mmHg for SBP and 0.39 ± 6.86 mmHg for DBP. The SD of the

averaged paired difference per subject (ISO81060-2 criterion 2) were 3.9 mmHg for SBP and 3.6 mmHg for DBP. **Conclusion:** After initialization and during 1 month, the overall accuracy

of Aktiia Bracelet satisfied validation criteria 1 and 2 of ISO81060-2 in the sitting position. The Aktiia Bracelet can be recommended for BP measurement in the adult population.

Kommentar

Konventionelle Geräte zur nichtinvasiven Messung des Blutdrucks haben einen entscheidenden Nachteil: Der Messvorgang wird durch das dafür notwendige Aufblasen der Blutdruckmanschette vom Patienten wahrgenommen (außer während des Schlafes). Allein dadurch kann es zu einem Blutdruckanstieg („cuff-inflated hypertension“) kommen. Weiterentwicklungen der Blutdruckmesstechnik ohne aufzublasende Blutdruckmanschette stellen daher einen wichtigen Fortschritt dar.

Die zu besprechende Arbeit stellt die Validierungsdaten eines im Bereich des Handgelenks zu tragenden Gerätes dar, das mittels optischer Signale (Photo-Plethysmographie) und der Analyse der Pulswelle eine zuverlässige Blutdruckmessung ermöglichen soll. Zur Kalibrierung der Messung ist eine Standard-Blutdruckmessung 1 x/Monat erforderlich. Voruntersuchungen mittels intraarterieller Vergleichsmessungen auf Intensivstationen wurden bereits durchgeführt. Die vorgelegte Arbeit analysiert die Präzision, Genauigkeit und Stabilität der Messungen bei stabiler Körperposition im Vergleich zu auskultatorischen Standardblutdruckmessungen. In Ermangelung spezifischer Validierungsprotokolle für diese neue Gerätetechnik wurden für die Vergleichsmessungen 2 verschiedene ISO-Normen und zusätzlich eine 1-Monatsperiode zur Überprüfung der Stabilität der Messwerte herangezogen.

Die Messprozedur war folgendermaßen ausgelegt: Das Gerät wurde am rechten Handgelenk angelegt und das Handgelenk in Herzhöhe platziert. Zu Vergleichszwecken wurde am linken Oberarm eine Blutdruckmanschette angelegt, die mit 2 Stethoskop-Anschlüssen für 2 verblindete Beobachter versehen war. Blutdruckmessungen wurden zu 4 verschiedenen Zeitpunkten (bei Einschluß in die Studie sowie nach ca. 1, 2 und 3 weiteren Wochen) vorgenommen. Das Handgelenksgerät ist mit einem Algorithmus versehen, der zum Zeitpunkt der Vergleichsmessung ein Zeitfenster von 90 Sekunden Dauer eröffnet. Die in diesem Fenster erhobenen Blutdruckwerte wurden mit den Referenzmessungen verglichen.

Als Standard wurde in Anlehnung an die ISO-Normen der Median der Unterschiede $\pm$ Standardabweichung sowie die Standardabweichung des gemittelten Unterschiedes der Blutdruckwerte herangezogen. Zusätzlich wurde gemäß dem Validierungsprotokoll der europäischen Hypertoniegesellschaft die Anzahl der Messungen mit Blutdruckunterschieden von 5, 10 und 15 mmHg (dargestellt über einen Bland-Altman-Plot) ermittelt.

Ergebnisse

Von 439 Messvorgängen konnten 327 (75 %) ausgewertet werden. Der Median des Unterschieds zwischen beiden Messverfahren war systolisch/diastolisch $0,46 \pm 7,75/0,39 \pm 6,86$ mmHg. Der mittlere Unterschied betrug $3,9/3,6$ mmHg. Die ISO-Normen wurden damit erfüllt. Der Bland-Altman-Plot

zeigt die mittleren Unterschiede zwischen den Messmethoden auf, eine üblicherweise dargestellte mittlere Abweichung $\pm$ Standardabweichung fehlt jedoch in der graphischen Darstellung. Zirka 60 % der Messwerte wiesen einen Unterschied von < 5 mmHg, 83 % einen Unterschied < 10 mmHg auf.

Konklusion

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass neue Blutdruckmessverfahren basierend auf der Auswertung optischer Signale und der Pulswellenanalyse in der Lage sind, nach entsprechenden Kalibrationsmessungen zuverlässig Blutdruckmesswerte zu generieren. Der Vorteil der Methode liegt definitiv in der Vermeidung des Aufblasens einer Blutdruckmanschette sowie in der Möglichkeit, „beat-to-beat“-Messungen aufzuzeichnen. Kritisch ist anzumerken, dass die Verwendung des Handgelenks eine hohe Anfälligkeit für einen Einfluss des hydrostatischen Drucks aufweist. Zuverlässige Messwerte sind daher vorerst nur bei einer Armposition in Herzhöhe erzielbar. Diese Fehlerquelle ist bei Oberarmmessungen anatomisch bedingt niedriger. Ein zukünftiger Einsatz der Methode wird daher derzeit vornehmlich in der standardisierten Heim- und weniger in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung möglich sein. In Bezug auf die Genauigkeit der Messwerte ist es erfreulich, dass der mittlere Blutdruckunterschied zwischen dem neuen und Standardblutdruckmessverfahren nur ca. 4 mmHg beträgt. Allerdings ist dieses Ergebnis insofern zu relativieren, als dass es für die Gerätehersteller einfach ist, einen allfälligen mittleren Blutdruckunterschied in den implementierten Algorithmus einzubauen.

Wenn die Anzahl der Einzelmessungen mit einem Blutdruckunterschied < 5 mmHg zur Beurteilung der Messgenauigkeit herangezogen wird, liegen 41,3 % der systolischen und 41 % der diastolischen Messwerte außerhalb dieses Genauigkeits-Bereichs. Immerhin 16,8 % der systolischen und 16,5 % der diastolischen Messungen weisen sogar einen Blutdruckunterschied > 10 mmHg auf.

Meine Hoffnung bzw. Erwartung an zukünftige Weiterentwicklungen der Technik liegen einerseits in einer weiteren Erhöhung der Messgenauigkeit und andererseits in der Verwendung von Sensoren, die den lagebedingten hydrostatischen Blutdruckunterschied zwischen Handgelenk und Herzhöhe erfassen können, um ihn rechnerisch zu eliminieren. Nach Überwindung dieser Hürden würde die Monitorisierbarkeit von langfristigen Schlag-zu-Schlag- Blutdruckmessungen bei alltäglichen Aktivitäten sowie während des Schlafes bislang ungeahnte Perspektiven in der Erfassung der individuellen Blutdruckbelastung möglich machen.

Korrespondenzadresse:

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

boso TM-2450
kleiner
leichter
leiser*



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



Ausführliche Informationen erhalten Sie unter boso.at

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

Korporative Mitglieder ÖGIM

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

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 25

Arosuva 5 (10, 20, 40) mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10, 20, 40) mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 16,6 (33,3, 66,5, 133,0) mg wasserfreie Laktose, Gelborange S (E110), Tartrazin (E102), Indigokarmin (E132). Bei 10, 20, 40 mg zusätzlich Allurarot AC (E129). Hilfsstoffe: Tablettenkern: Kalzium Citrat, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Mannitol, wasserfreie Laktose, Crospovidone, Magnesium-Stearat. Tablettenhülle: **Arosuva 5 mg:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). **Arosuva 10 mg, 20 mg und 40 mg:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Allurarot AC (E129), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Hypercholesterinämie: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. **Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen:** Vorbeugung signifikanter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abschnitt 5.1), in Verbindung mit der Behandlung von anderen Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Rosuvastatin ist kontraindiziert: – bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten, sonstigen Bestandteile, – bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), – bei Patienten mit Myopathie, – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können – asiatische Patienten – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **ATC-Code:** HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, ATC-Code: C10A A07. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 5, 10, 20, 40 mg: Blisterpackungen zu 14, 28 Stück. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** Oktober 2020. **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.**

Arosuva plus Ezetimib 5 mg/10 mg (10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/10 mg) Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5,20 (10,40; 20,80; 41,60) mg Rosuvastatin-Calcium (entsprechend 5 (10; 20; 40) mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 200,50 mg Lactose Monohydrat und Natrium. **Hilfsstoffe:** Tablettenkern (alle Stärken): Mikrokristalline Cellulose (E460), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E572), Povidon (E1201), Croscarmellose-Natrium (E468), Natriumdodecylsulfat (E487), Lactose Monohydrat, Hypromellose, Filmüberzug: Opadry gelb (5 mg/10 mg): Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b), Eisenoxid rot (E171). Opadry beige (10 mg/10 mg): Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172). Vivacoat gelb (20 mg/10 mg): Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b). Opadry weiß (40 mg/10 mg): Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521). **Anwendungsgebiete:** Arosuva plus Ezetimib ist begleitend zu einer Diät zur Substitutions-Behandlung von primärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden, adäquat kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Arosuva plus Ezetimib ist kontraindiziert: – Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. – Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten, andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN). – Während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei gebärfähigen Frauen, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen verwenden. – Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min). – Bei Patienten mit Myopathie. – Bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin einnehmen. Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/ Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin auftreten können – Patienten asiatischer Abstammung – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **ATC - Code:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10BA06. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** Packungen zu 30 Filmtabletten in Blistern (OPA/AL/PVC/AL). **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** Dezember 2021. **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.**

CandAm® – Die Nummer 1 in Österreich*

CandAm® ist die meistverordnete duale Sartan-Kombination in Österreich!*

Die Fixkombination enthält die beiden Wirkstoffe Candesartan und Amlodipin und steht Ihnen in **3 Wirkstärken** zur Verfügung, die frei aus der Grünen Box verordenbar sind:

- CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln
- CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln
- CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln

Alle Dosisstärken sind in praktischen **30-Stück-Packungen** erhältlich. Diese decken den ganzen Monatsbedarf der Patienten.

Angewendet wird CandAm® bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie**.

Die empfohlene Dosierung von CandAm® beträgt eine Hartkapsel täglich [1]. Das erleichtert Ihren Patientinnen und Patienten die tägliche Einnahme.

In den aktuell gültigen **ESC-Guidelines** zur Behandlung der Hypertonie werden Fixkombinationen empfohlen, weil dadurch das Therapieschema vereinfacht und die Therapieadhärenz erhöht werden kann [2].

Mit dem Kombinationspräparat **CandAm® vom heimischen Anbieter Genericon** therapieren Sie somit leitliniengerecht mit bewährten Wirkstoffen in höchster Arzneimittelqualität.



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

Literatur:

1. Austria Codex Fachinformation CandAm®, Stand 12/2021.
2. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH-Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

E-Mail: genericon@genericon.at

*Vergleich aller Zweifachkombinationen mit einem Angiotensin-II-Antagonisten (Sartan) am österreichischen Markt, laut Insight Health, MAT 2022.02, Absatz (EH).

**CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. Für weitere Informationen siehe Austria Codex Fachinformation CandAm®, Stand 12/2021.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

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

2022_04_CandAm_PR_01_01

Individuelle Lipidtherapie mit Arosuva® und Arosuva® plus Ezetimib

Plus an Wirkung. Plus an Möglichkeiten.

Mit Arosuva® und Arosuva® plus Ezetimib stehen insgesamt 8 Varianten von Rosuvastatin als Mono- oder Kombinationstherapie mit Ezetimib zur Verfügung. Damit können Sie die Lipidtherapie individuell an die Bedürfnisse und Therapieziele Ihrer Patienten anpassen.

Bereits seit Längerem wird Arosuva® mit dem hochpotenten Wirkstoff Rosuvastatin erfolgreich für eine effektive Lipidsenkung eingesetzt. Von den am Markt befindlichen Statinen senkt Rosuvastatin in der üblichen Standarddosierung den LDL-C-Wert deutlich stärker als andere Statine [1]. Rosuvastatin kann einmal täglich unabhängig von der Tageszeit verabreicht werden. Ein weiterer Vorteil dieses Statins ist sein minimaler Metabolismus über das Cytochrom P450-System, was die geringe Wahrscheinlichkeit von Arzneimittel-Wechselwirkungen erklärt [2].

Können die Zielwerte mit der höchsten tolerierten Statindosierung nicht erreicht werden, raten die Guidelines dazu, das Statin mit Ezetimib zu kombinieren [3].

Der Wirkstoff Ezetimib hemmt die Resorption von Cholesterin im Dünndarm und wirkt somit synergistisch zur Cholesterin-Biosynthesehemmung des Statins [4]. Die EXPLORER-Studie zeigte eine LDL-C-Senkung von bis zu 70 % mit der Dosierung Rosuvastatin 40 mg + Ezetimib 10 mg nach sechs Wochen Behandlung. Zum Vergleich: Durch Monotherapie mit Rosuvastatin 40 mg konnte nur eine 57%ige Reduktion erreicht werden [5].

Alle Wirkstärken von Arosuva® (5, 10, 20, 40 mg) und Arosuva® plus Ezetimib (5/10, 10/10, 20/10, 40/10 mg) sind aus der Grünen Box verschreibbar. Der gemeinsame Name Arosuva® und ein einheitlicher Dosierungsfarbcode erleichtern die Anwendung und erhöhen die Patientenakzeptanz bei Dosierungsumstellung.

Welche Wirkstärke von Arosuva® und Arosuva® plus Ezetimib voraussichtlich am besten geeignet ist, um den LDL-C-Zielwert Ihres Patienten zu erreichen, können Sie einfach mithilfe



der Arosuva®-Dosierungsdrehscheibe bestimmen. Die Arosuva®-Dosierungsdrehscheibe können Sie kostenlos unter pharma@gebro.com anfordern.

Literatur:

1. Jones PH, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.
2. Strilchuk L, et al. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2020; 21: 531–9.
3. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111–88.
4. Fachinformation Arosuva® plus Ezetimib, Stand: Dezember 2021
5. Ballantyne CM, et al. Efficacy and safety of Rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 673–80.

Fachkurzinformation siehe Seite 23

Weitere Informationen:

Gebro Pharma GmbH
E-Mail: pharma@gebro.com
www.gebro.com

GPEARE 220303

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, Riegelink 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 Hinweispfilen 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

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

DER AG HERZINSUFFIZIENZ

DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber (Klagenfurt)
und OA Dr. Martin Untermoser (Villach)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

OA Dr. Anna Rab (Villach)
und Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien)
und Dr. Markus Salbrechter (Klagenfurt)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (AKH Wien)
und Ass. Dr. Lydia Mackova (Villach)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 15. Oktober 2022

Klagenfurt – Lakeside Spitz



med **Congress**

ANMELDUNG:

per E-Mail an fortbildung@medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.

Eine Anmeldung ist unbedingt erforderlich.

ORGANISATION:

med**Congress GmbH**, Gabriele Rech

2221 Gr. Schweinbarth

Hochleitengasse 34/Top 1

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten
der Österreichischen Ärztekammer.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

Altersbedingte Hypertonie^{2,4,6}



Diuretika

ACE-Hemmer



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

Stressbedingte Hypertonie⁸



Beta-Blocker**

Perimenopausale Disposition⁹



Angiotensin-Rezeptor-Blocker

Calciumkanal-Blocker

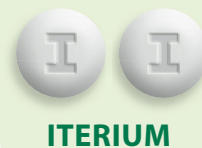
ITERIUM®



1 Tab/Tag
1-0-0



2 Tab/Tag
1-0-1



NACH 4 WO
Erhöhung möglich



wirksam¹



verträglich¹



einfach¹

1. Fachinformation Stand Februar 2021: *bezogen auf den Wirkmechanismus **siehe Punkt 4.5: nicht empfohlene Kombination mit Betablockern bei Patienten mit Herzinsuffizienz. 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 1986; 61:86D-90D. 5. Huggett R et al., Hypertension 2004; 44:847-852. 6. Kourilsky O et al., Presse Med 2002; 31(39):1863-1868. 7. Konrady AO et al., Journal of Human Hypertension 2006; 1-9. 8. Esler M et al., J of Hypertens 2004; 22:1529-1534. 9. Kaweka-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 Rilmenindihydrogenphosphat, 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, Natriumcarboxymethylstärke, 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 Antihypertensiva. **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. Aufgrund der enthaltenen Lactose sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden. Iterium enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. **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 Sultoprid), trizyklische Antidepressiva, andere Antihypertensiva. Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten: Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide und Tetracosactid (systemisch) (außer Hydrocortison), Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate (Analgetika, Antitussiva und Ersatztherapie), Benzodiazepine, Anxiolytika - andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, 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 im 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-Rezeptorantagonisten, ATC-Code: C02AC06. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Polyamid-Al-PVC-Blistersstreifen mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durchdrückrücken in einer Faltschachtel. Packungen zu 30 Stück. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens:** 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, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Februar 2021.**