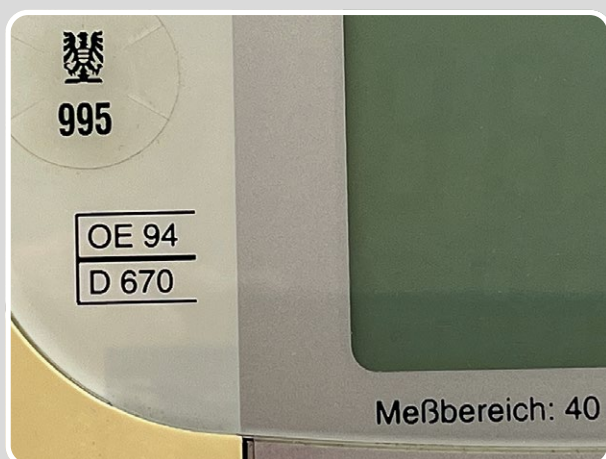


Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen



Dauerbrennpunkt Messgenauigkeit von Blutdruckmessgeräten: Über aktuelle regulatorische Aspekte von Blutdruckmessgeräten – ein Fortschritt?

R. Mad

RUBRIKEN

Hypertension News-Screen

Phase-2 Trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension

J. Auer

Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase-3 trial
S. Horn

CK (Creatine Kinase) is associated with cardiovascular hemodynamics: The HELIUS Study
Ch. Koppelstätter

ESH-Newsletter: Nutraceuticals and Blood Pressure (BP)/Nutrazeutika und Blutdruck

Medizintechnik

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

Für Sie gelesen

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,-





CandAm®

Die herausragende Nummer 1*



Kombination aus Candesartan & Amlodipin

Grüne Box | 30 Stück | OP II

GENERICON

Fachkurzinformation siehe Seite 17

* CandAm® ist die meistverordnete Sartan-Kombination am österreichischen Markt, laut Insight Health, MAT 2023.03, Absatz (EH). Symbolpackung. 2023_05_CandAm®_I_JfH_01

INHALT

3 Editorial

T. Weber

4 Dauerbrennpunkt Messgenauigkeit von Blutdruckmessgeräten: Über aktuelle regulatorische Aspekte von Blutdruckmessgeräten – ein Fortschritt?

R. Mad

Rubriken

Hypertension News-Screen

7 Phase-2 Trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension

Freeman MW et al. *N Engl J Med* 2023; 388: 395–405

J. Auer

9 Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase-3 trial

Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM et al. on behalf of the PRECISION investigators. *Lancet* 2022; 400: 1927–37

S. Horn

10 CK (Creatine Kinase) is associated with cardiovascular hemodynamics: The HELIUS Study

Brewster LM et al. *Hypertension* 2020; 76: 373–80

Ch. Koppelstätter

ESH-Newsletter

12 Nutraceuticals and Blood Pressure (BP)/Nutrizeutika und Blutdruck

13 Medizintechnik

15 Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

16 Für Sie gelesen

17 Pharma-News

6 Impressum

Titelbild: Eichstempel eines Blutdruckmessgerätes aus 1995. Aus R. Mad, Dauerbrennpunkt Messgenauigkeit von Blutdruckmessgeräten: Über aktuelle regulatorische Aspekte von Blutdruckmessgeräten – ein Fortschritt? Abb. 1, S. 5.

IEM[®]
on life's side

Mobil-O-Graph

DER NEUE STANDARD FÜR 24H BLUTDRUCK-MESSUNGEN

- Vom Blutdruck bis zur Hämodynamik
- Weitere Parameter durch Lizenz-Upgrades
- Der effektivste Weg zur sicheren Diagnose

✓ Basis: Blutdruck (24h)

Alle wichtigen Parameter enthalten

+ Lizenz **zBD**

Opt. Erweiterung
um den zentralen
Blutdruck

+ Lizenz **PWA**

Opt. Erweiterung
um eine komplette
Pulswellenanalyse
(inkl. zBD)



Auch als Mietmodell mit
Full Service Konditionen
Monatlich kündbar!



Berger Medizintechnik GmbH
A-8200 Gleisdorf | Business Park 6/9
www.bemed.com
office@bemed.com
Tel. +43 3112 36664

Berger
Medizintechnik

CIRCADIN® – MELATONIN RETARD

Nur die Retardierung gewährleistet stabile Arzneimittelkonzentrationen während der ganzen Nacht

- Erster Vertreter seiner Klasse zur Behandlung der primären Insomnie¹
- Schnell einschlafen, erholsam durchschlafen, erfrischt erwachen^{2,5,6}
- Circadin® verbessert die Schlafqualität signifikant³
- Gut verträglich, kein Abhängigkeitspotenzial, kein Rebound^{2,3,4}

Behandlung von Schlafstörungen bei Hypertonikern

Circadin® stellt den biologischen Blutdruck-Rhythmus wieder her⁷

Empfehlung als Mittel der ersten Wahl

Die Britische Vereinigung für Psychopharmakologie empfiehlt Circadin® bei Patienten mit primärer Insomnie ab 55 Jahren als Therapie der ersten Wahl⁸

Gesunder Schlaf, bessere Gedächtnisleistung

- Schlechte Schlafqualität führt zu kognitiver Verschlechterung, sowohl bei gesunden, kognitiv beeinträchtigten als auch dementen Personen⁹
- Circadin® fördert den Schlaf und verbessert die kognitive Leistungsfähigkeit¹⁰



1 Circadin® Fachinformation Österreich Stand 02/2021

2 EPAR Circadin 2010, www.ema.europa.eu

3 Wade A et al. BMC Medicine 2010;8:51.

4 Lemoine P et al. J. Sleeps Res. (2007) 16, 372-380.

5 Wade AG et al. Curr Res Opin 2011 27 (1):87-98.

6 Wade A et al. Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

7 Grossman et al. Am J Med 2006; 119 (10): 898-902.

8 Wilson SJ et al. J Psychopharmacol November 2010 24: 1577-1601.

9 Vitiello MV et al. J Gerontol, 45, 1990 M131-8.

10 Wade Ag et al. Clin Interv Aging. 2014 Jun 18;9:947-61.



www.sanova.at

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN



Durchschlafen. Durchstarten.^{1,2,3}

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695 2007; URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>

2 Wade AG et al (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Res Opin 27(1):87-98

3 Wade A et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

circadin®
Retardierte Melatonin



Doz. Dr. Thomas Weber

Liebe Leserinnen und Leser!

In diesem Heft finden Sie einen Übersichtsartikel von **Rudolf Mad** zu regulatorischen Aspekten der Zulassung von Blutdruckmessgeräten. Hier wird es in naher Zukunft in der EU zu einer Verbesserung kommen, da künftig die klinische Bewertung eines Blutdruckmessgerätes verbindlich eine klinische Validierung nach ISO-Standard für die Zulassung erfordert. Das scheint zwar ein „trockenes“ Thema zu sein, ist aber von eminenter Bedeutung, weil die Qualität des Blutdruck-Messgerätes ein entscheidender Faktor für eine richtige Diagnose und Therapie bei Bluthochdruck darstellt.

Im Newsscreen finden Sie Artikel zu 2 neuen Blutdrucksenkern in der Therapie der resistenten Hypertonie: nämlich einerseits Baxdrostat, einem selektiven Hemmer der Aldosteronsynthese, und andererseits Aprocitan, einem dualen Endothelin-Antagonisten, die beide recht positive Ergebnisse zeigten, sowie zu einem möglichen Zusammenhang der Kreatin-Kinase (CK) mit dem Blutdruck und seinen Determinanten wie Schlagvolumen, peripherem Widerstand und Herzminutenvolumen.

Jörg Slany hat einen Scientific Newsletter der European Society of Hypertension (ESH) zum Thema „Nutrizeutika und Blutdruck“, also der Senkung des Blutdrucks durch verschiedene Lebensmittel, redigiert. Tatsächlich konnte in einem Positionspapier der ESH eine Liste von Stoffen mit nachgewiesener Wirksamkeit erstellt werden.

Als Ausblick erwähnenswert ist, dass die ESH bei ihrer jährlichen Tagung im Juni neue Guidelines zur Behandlung des Bluthochdrucks vorstellen wird. Wir werden darüber in der nächsten Ausgabe des Journals ausführlich berichten.

Ich wünsche Ihnen wie immer eine spannende und anregende Lektüre

Ihr
Thomas Weber

Editorial Board 2023:

Editor in Chief: PD Dr. Thomas Weber, Wels

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

PD Dr. Mathias-Christoph Brandt, Salzburg
PD DDr. Wolfgang Dichtl, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Robert Gasser, Graz
CA Dr. Peter Grüner, Salzburg
Univ.-Prof. Dr. Michael Hirschl, Zwettl
PD Dr. Katharina Hohenstein, Wien
Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn, Villach
PD Dr. Julia Kerschbaum, Innsbruck
PD Dr. Christian Koppelstätter, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Dieter Magometschnigg, Wien
Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Innsbruck
Univ.-Prof. MR Dr. Hans Joachim Nesser, Linz

PD Dr. Sabine Perl, Graz
PD DDr. Gernot Pichler, Wien
Univ.-Prof. Dr. Friedrich C. Prischl, Wels
Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder, Wien
PD Dr. Miklos Rohla, Bern
Univ.-Prof. Dr. Falko Skrabal, Graz
Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany, Wien
Univ.-Doz. Dr. Kurt Stoschitzky, Graz
Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger, Wien
PD Dr. Thomas Weiss, Wien
Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel, Zell am See
Dr. David Zweiker, Wien

Dauerbrennpunkt Messgenauigkeit von Blutdruckmessgeräten: Über aktuelle regulatorische Aspekte von Blutdruckmessgeräten – ein Fortschritt?

R. Mad

Kurzfassung: Die aktuelle Medizinprodukteverordnung (MDR) EU 2017/745 führt zu geänderten Anforderungen an die Herstellung von Medizinprodukten und damit auch an mechanische und digitale Blutdruckmessgeräte. Einen wesentlichen Punkt stellt die klinische Bewertung von digitalen Blutdruckmessgeräten dar, welche als neue Norm die 81060 (einheitlicher Validierungsstandard AAMI/ESH/ISO) verpflichtend enthält und dem Hersteller zum Leistungsnachweis der medizinischen Zweckbestimmung eines Blutdruckmessgerätes gegenüber der zertifizierenden benannten Stelle dient. Eine einheitliche Verfügbarkeit von Blutdruckmessgeräten nach der MDR für die Anwenderkreise medizinisches

Fachpersonal wie auch Laien wird nach Ablauf der Übergangsfristen zu erwarten sein.

Schlüsselwörter: Blutdruckmessgerät, Regulation, Medizinproduktegesetz, Medizinprodukteverordnung, MPG, MDR, MPBV

Abstract: Precision of measurements in blood pressure monitoring – current regulatory aspects. The current Medical Device Regulation (MDR) EU 2017/745 leads to changed requirements for the manufacture of medical devices and thus also for mechanical and digital blood pressure measuring devices. An essential point is the clinical evaluation

of digital blood pressure measuring devices, which contains the new standard 81060 (universal validation standard AAMI/ESH/ISO) mandatory and serves the manufacturer to prove the medical purpose of a blood pressure measuring device to the certifying notified body. A uniform availability of blood pressure measuring devices according to the MDR for the user groups of medical professionals as well as laypersons can be expected after the transition periods have expired. *J Hyperton* 2023; 27 (1): 4–6.

Keywords: Blood Pressure Monitor, Regulation, Medical Devices Act, Medical Devices Regulation, MPG, MDR, MPBV

■ Grundsätzliche Aspekte

Mechanische wie digitale Blutdruckmessgeräte zur Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdrucks unterliegen einer streng geregelten zentralen Zulassungspflicht als Medizinprodukt für die Inverkehrbringung innerhalb der EU. Die Erfüllung der regulatorischen Anforderungen durch den Hersteller wird von benannten Stellen (Notified Bodies) [1] zertifiziert, bescheinigt und überwacht. Dieses Verfahren inkludiert den Leistungsnachweis des Medizinproduktes mit Messfunktion auch hinsichtlich der Messgenauigkeit. Seit 25. Mai 2017 werden Zulassungen von Medizinprodukten nach der Medizinprodukteverordnung (MDR) EU 2017/745 reguliert [2], inklusive der Übergangsbestimmungen von der bis dahin ausschließlich gültigen Medizinprodukterichtlinie (MDD) 93/42/EWG.

Im Unterschied zu Arzneimitteln gilt für Medizinprodukte eine aufrechte Zulassung zentral für den gesamten Wirtschaftsraum der EU. Eine nationale Zulassung ist für Medizinprodukte nicht erforderlich. Zusätzlich zertifizieren sich Hersteller von Medizinprodukten nach dem Qualitätsmanagementsystem ISO-134854 [3], welches umfassend die Anforderungen an das Entwicklungsdesign und die Herstellung von Medizinprodukten darstellt. Auf nationalstaatlicher Ebene gelten in Österreich zusätzliche gesetzliche Anforderungen wie das Medizinproduktegesetz (MPG 2021) [4] und die Medizinproduktebetreiber-Verordnung (MPBV). Zum Vergleich sind in Deutschland national zusätzlich zur MDR 2017/745 das Medizinproduktedurchführungsgesetz (MPDG) sowie eine nationale Medizinproduktebetreiberverordnung zu berücksichtigen.

Das Zulassungsverfahren von Medizinprodukten in Drittstaaten ist zur EU abweichend. Für das Qualitätsmanagementsystem besteht für Medizinproduktehersteller bereits die Möglichkeit, über ein „Medical Device Single Audit Programm“ (MDSAP) [5] nachzuweisen, dass die Anforderungen für mehrere Drittstaaten erfüllt werden – eine bemerkenswerte Entwicklung zur internationalen Standardisierung von Qualitätsmanagementanforderungen an Medizinproduktehersteller.

■ Klassifizierung von Blutdruckmessgeräten

Medizinprodukte werden nach ihrem Risiko klassifiziert: Klasse I kennzeichnet ein geringes Risiko und die höchste Risikoklasse III ein hohes Risiko in der Anwendung am Menschen. Mechanische nicht invasive Blutdruckmessgeräte werden zur Klasse Im zugeordnet, elektronische nicht invasive Blutdruckmessgeräte, je nach medizinischer Zweckbestimmung, zur Klasse IIa und IIb.

Das erforderliche Konformitätsverfahren liegt in der Verpflichtung der Hersteller. Die Korrektheit, die Erfüllung und das Vorliegen der erforderlichen Nachweise werden durch eine benannte Stelle in Form von Zertifikaten für das QM-System und für die Medizinprodukte bescheinigt. Bescheinigte Medizinprodukte weisen zusätzlich zum CE-Zeichen eine vierstellige Zahl auf, welche die bescheinigende benannte Stelle kodiert.

■ Klinische Bewertung und Messgenauigkeit von Blutdruckmessgeräten

Die Diskussion über die Anforderungen, wie zur Messgenauigkeit von Blutdruckmessgeräten, stellt seit Dekaden einen Dauerbrennpunkt – *ad nauseam* – in Fachkreisen wie unter Laien dar.

Medizinische Fachgesellschaften fordern klinische Validierungen von digitalen Blutdruckmessgeräten und definierte

Eingelangt am: 15.03.2023, angenommen am: 22.03.2023

Korrespondenzadresse: Dr. Rudolf Mad, boso Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG, ZN Österreich, Millennium Tower, A-1200 Wien, Handelskai 94–96, 20. OG, E-mail: r.mad@boso.at

klinische Prüfprotokolle, wie z. B. ESH-Prüfprotokoll, BHS-Prüfprotokoll, AAMI-Prüfprotokoll, DHL-Prüfprotokoll und zuletzt das AAMI/ESH/ISO-Universalprüfprotokoll zur klinischen Beurteilung der Messgenauigkeit. Diese klinischen Prüfprotokolle können Hersteller zum Nachweis der klinischen Messgenauigkeit und Leistungsfähigkeit von Blutdruckmessgeräten einsetzen, müssen dies aber nicht. Die gesetzlichen Anforderungen unterscheiden sich zudem von der EU zu anderen Staaten.

Publizierte Erkenntnisse zur Verfügbarkeit von validierten Geräten sind aufgrund gesetzlicher Anforderungen in anderen Ländern nicht pauschal anwendbar und sollten differenziert nach der jeweiligen gültigen gesetzlichen Lage nicht unkritisch übernommen werden. Die jeweiligen gesetzlichen Voraussetzungen für die Inverkehrbringung eines Medizinproduktes sind ausschlaggebend für die zu erfüllenden Mindestanforderungen des Produktes in einem Wirtschaftsraum. Ein Beispiel dafür ist die rezente Studie aus Australien: „Non validated Home Blood Pressure Devices Dominate the Online Marketplace in Australia“ [6].

Hersteller sind verpflichtet, nach Normen wie gemeinsamen Spezifikationen im Rahmen der gesetzlichen Regulierungsanforderungen den Nachweis der Messgenauigkeit zu erbringen. Man könnte in diesem Zusammenhang ein bestehendes Spannungsfeld zwischen medizinischen Validierungsanforderungen und gesetzlichen Regulierungsanforderungen identifizieren.

■ Historischer Rückblick

In einem kurzen Rückblick lassen sich verändernde Regelungen und wechselndes Verständnis im Laufe der Zeit um den Blutdruck wie um die verfügbare Messtechnik charakterisieren.

Im Jahre 1950 wurden in Österreich Blutdruckmessgeräte im Maß- und Eichgesetz (MEG), BGBl. Nr 152/1950 [7], gesetzlich reguliert und unterlagen der nationalen Eichpflicht. Blutdruckmessgeräte mussten von der Behörde des Bundesamtes für Eich- und Vermessungswesen als eichfähig zugelassen werden und erhielten von der Behörde, nach erfolgreicher Einzeileichung, einen Eichstempel (Abbildung 1). Im Fokus des

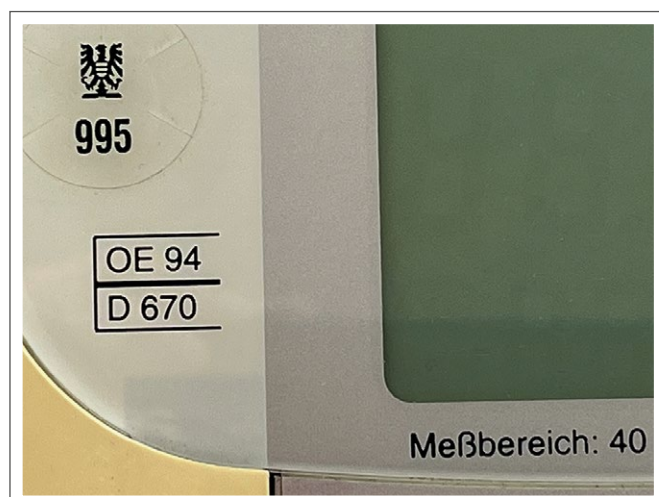


Abbildung 1: Eichstempel eines Blutdruckmessgerätes aus 1995

Gesetzgebers stand die Überprüfung der technischen Messgenauigkeit eines Blutdruckmessgerätes mit den dafür vorgesehenen gesetzlich geregelten technischen Prüfmitteln. Die Blutdruckmanschette selbst wurde als Teil des Messsystems nur auf Dichtheit und Druckbeständigkeit geprüft. Für Blutdruckmessgeräte bestand eine zweijährige Nacheichpflicht.

Diese nationale Eichpflicht von Blutdruckmessgeräten in Österreich bestand mit zwischenzeitlichen Novellierungen bis zum 31.12.1996. Die Medizinprodukterichtlinie MDD 93/42/EWG wurde am 29.11.1996 in nationales Recht mit dem Medizinproduktegesetz (MPG) umgesetzt wie im Parlament beschlossen, BGBl 657/1996, und trat mit 01.01.1997 in Kraft. Die behördliche Ersteichpflicht von Blutdruckmessgeräten war zu diesem Zeitpunkt in Österreich Geschichte. Die Nacheichung wurde durch eine zweijährige wiederkehrende messtechnische Kontrolle ersetzt und in der Medizinproduktebetriebsverordnung (MPBV) gesetzlich geregelt.

Die technische Messgenauigkeit des Druckmanometers eines Blutdruckmessgerätes wurde gesetzlich stark gewichtet im Vergleich zur tatsächlichen klinischen Messgenauigkeit des ganzen Messsystems am Menschen. Vor Jahrzehnten betrug der empfohlene Blutdrucknormwert für ältere Personen Alter + 100 [8]. Auch die Blutdruckreferenzwerte unterliegen neuen Erkenntnissen und wurden im Laufe der Jahre angepasst.

In den regulatorischen Anforderungen bestand ein einfacher klinischer Test nach DIN 58130: 1996-12, Prüfverfahren N2, Vergleichsblutdruckmessung am rechten und linken Arm. Dieser Test entsprach in keiner Weise den heutigen Erkenntnissen und Ansprüchen an ein digitales Blutdruckmesssystem.

Im Jahre 1987 wurde erstmalig ein Validierungsprotokoll für oszillometrische Blutdruckmessgeräte von AAMI publiziert [9] und dem steigenden Bewusstsein und Bedarf eines tatsächlichen Leistungsnachweises am Menschen Rechnung getragen. Es wurde in Fachkreisen verstanden, dass rein technische Prüfungen ein klinisches Prüfverfahren am Menschen nicht ersetzen können, um die tatsächliche Messgenauigkeit eines digitalen Blutdruckmessgerätes am Menschen beurteilen zu können.

Dem Algorithmus zur Berechnung des Blutdruckes wurde durch die aufkommenden Validierungsverfahren die entsprechende Bedeutung beigemessen. Zusätzlich wurden die Manschettengrößen (enthaltenen Gummibeutel) in den Verfahren berücksichtigt.

■ Aktuelle Entwicklung

Unterschiedliche Validierungsprotokolle setzten unterschiedliche Standards und erschwerten die Vergleichbarkeit der Messgenauigkeit von Blutdruckmessgeräten und führten in Fachkreisen zu Bemühungen, einen universal anwendbaren Validierungsstandard zu definieren.

Im Jahr 2018 wurde von Stergiou et. al. eine Kooperationserklärung zu einem neuen Validierungsprotokoll zwischen AAMI/ESH/ISO [9] veröffentlicht. Die Absicht wurde erklärt, um alle bisherigen Validierungsprotokolle durch den neuen universellen Validierungsstandard zu ersetzen.

Erstmalig fand durch diese Kooperation eine klinische Anforderung Eingang in die verpflichtende klinische Bewertung von Blutdruckmessgeräten, welche mit der gültigen Norm 81060 festgeschrieben ist.

Dies könnte einen ersten Schritt darstellen, dass sich gesetzliche wie medizinische Anforderungen nicht unterschiedlich parallel entwickeln, sondern die klinischen Ansprüche der Anwender an Blutdruckmessgeräte sich widerspiegeln.

Diskussion

Die aktuellen regulatorischen Anforderungen durch die Medizinprodukteverordnung EU2017/745 an Hersteller von Medizinprodukten erhöhen die Anforderungen und die Komplexität und stellen eine erhebliche Herausforderung dar. Auf die Qualität der Messgenauigkeit von Blutdruckmessgeräten wird die neue Norm 81060 eine Verbesserung darstellen, wie die Anforderung durch die klinische Bewertung.

Kritisch betrachtet werden sollte die anzuwendende Vergleichsmethode, dass moderne digitale Biosignalverarbeitung inkl. der Algorithmen des 21. Jahrhunderts mit einem auskultatorischen Messstandard aus dem Jahre 1905 nach N. Korotkoff validiert wird. Diesem Umstand kommt eine besondere Bedeutung für sogenannte manschettenlose „Wearables“-Blutdruckmesssysteme bei.

Das tatsächliche Potential, welches die digitalen nicht invasiven Messsysteme bieten, würde neue Ansätze für einen künftigen zeitgemäßen Referenzstandard erfordern. Der Fokus liegt aktuell mehrheitlich auf der Standardisierung der Kohorte, Alterssegmentierung, Geschlecht, Indikationen und Definition der zulässigen Standardabweichung und Korrelation mit dem definierten Goldstandard. Der Dynamik der technischen Entwicklung mit der Anpassung von Validierungsverfahren gerecht zu werden, könnte als weitere Herausforderung betrachtet werden.

Interessenkonflikt

R. Mad ist Angestellter von Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG und Mitglied der IGEPHA (The Austrian Self Care Association).

Dr. Rudolf Mad



Dr. phil. Rudolf Mad ist (gewR) Geschäftsführer der Bosch + Sohn GmbH u. Co. KG, ZN Österreich, und Prokurist. Er ist seit über 30 Jahren in der medizintechnischen Branche beruflich tätig und konnte über zahlreiche Funktionen in verschiedenen Unternehmen als Führungskraft, im nationalen und internationalen Vertrieb, wertvolle Erfahrungen sammeln.

Darüber hinaus kennzeichnet sein ehrenamtliches Engagement bei Stakeholdern wie z. B. der IGEPHA, als Leiter der Arbeitsgruppe für Medizinprodukte und in der Vergangenheit als Vorstandsmitglied und Kassier oder als Mitglied des

Medical Device Committee der AESGP seinen Werdegang. Seit 2019 ist er als gewählter Sprecher der korporativen Mitglieder der ÖGIM ehrenamtlich aktiv.

Er studierte an der Universität Wien und am Deutschen Elektronen-Synchrotron (DESY) in Hamburg und promovierte an der Universität Wien in der Spezialisierung Zellbiologie mit Auszeichnung. Danach erwarb er berufsbegleitend die erforderliche betriebswirtschaftliche wie Managementausbildung. Er absolvierte seinen Militärdienst als Einjährig-Freiwilliger und beendete seine Militärtätigkeit als Hauptmann der Reserve.

Literatur:

- https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive_notifiedbody&dir_id=34
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>
- <https://www.iso.org/standard/59752.html>
- <https://www.ris.bka.gv.at/eli/bgbl/I/2021/46>
- <https://www.fda.gov/medical-devices/cdrh-international-programs/medical-device-single-audit-program-mdsap>
- Picone DS et al. Nonvalidated Home Blood Pressure Devices Dominate the Online Marketplace in Australia: Major Implications for Cardiovascular Risk Management. *Hypertension* 2020; 75: 1593–9.
- https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblPdf/1950_152_0/1950_152_0.pdf
- Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1970; 214: 301–10.
- Stergiou GS et al. A Universal Standard for the Validation of Blood Pressure Measuring Devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *Hypertension* 2018; 71: 368–74.

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

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

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

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

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

■ Phase-2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension

Freeman MW et al. *N Engl J Med* 2023; 388: 395–405

Abstract

Background: Aldosterone synthase controls the synthesis of aldosterone and has been a pharmacologic target for the treatment of hypertension for several decades. Selective inhibition of aldosterone synthase is essential but difficult to achieve because cortisol synthesis is catalyzed by another enzyme that shares 93% sequence similarity with aldosterone synthase. In preclinical and phase-1 studies, baxdrostat had 100:1 selectivity for enzyme inhibition, and baxdrostat at several dose levels reduced plasma aldosterone levels but not cortisol levels.

Methods: In this multicenter, placebo-controlled trial, we randomly assigned patients who had treatment-resistant hypertension, with blood pressure of 130/80 mmHg or higher, and who were

receiving stable doses of at least three antihypertensive agents, including a diuretic, to receive baxdrostat (0.5 mg, 1 mg, or 2 mg) once daily for 12 weeks or placebo. The primary end point was the change in systolic blood pressure from baseline to week 12 in each baxdrostat group as compared with the placebo group.

Results: A total of 248 patients completed the trial. Dose-dependent changes in systolic blood pressure of -20.3 mmHg, -17.5 mmHg, -12.1 mmHg, and -9.4 mmHg were observed in the 2-mg, 1-mg, 0.5-mg, and placebo groups, respectively. The difference in the change in systolic blood pressure between the 2-mg group and the placebo group was -11.0 mmHg (95% confidence interval [CI], -16.4 to -5.5; $P < 0.001$), and the

difference in this change between the 1-mg group and the placebo group was -8.1 mmHg (95% CI, -13.5 to -2.8; $P = 0.003$). No deaths occurred during the trial, no serious adverse events were attributed by the investigators to baxdrostat, and there were no instances of adrenocortical insufficiency. Baxdrostat-related increases in the potassium level to 6.0 mmol per liter or greater occurred in 2 patients, but these increases did not recur after withdrawal and reinitiation of the drug.

Conclusions: Patients with treatment-resistant hypertension who received baxdrostat had dose-related reductions in blood pressure. (Funded by CinCor Pharma; BrighTN ClinicalTrials.gov number, NCT04519658).

Baxdrostat zur Therapie der therapieresistenten arteriellen Hypertonie

Hintergrund: Aldosteron-Synthase steuert die Synthese von Aldosteron und ist seit mehreren Jahrzehnten ein pharmakologisches Ziel für die Behandlung von Bluthochdruck. Die selektive Hemmung der Aldosteronsynthese ist essentiell, aber schwer zu erreichen, da die Kortisolsynthese durch ein anderes Enzym (11 β -Hydroxylase) katalysiert wird, welches eine 93 %-ige Sequenzähnlichkeit mit der Aldosteronsynthese aufweist. In präklinischen Studien und Phase-1-Studien zeigte Baxdrostat eine Selektivität von 100:1 für die Enzymhemmung, und Baxdrostat reduzierte in mehreren Dosierungen die Plasma-Aldosteronspiegel, aber nicht die Kortisolspiegel.

Methoden: In dieser multizentrischen, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit behandlungsresistenter Hypertonie mit einem Blutdruck von 130/80 mmHg oder höher randomisiert, die stabile Dosen von mindestens drei blutdrucksenkenden Mitteln einschließlich eines Diuretikums erhielten. Die inkludierten Patienten erhielten Baxdrostat (0,5 mg, 1 mg oder 2 mg) einmal täglich für 12 Wochen oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des systolischen Blutdrucks vom Ausgangswert bis Woche 12 in jeder Baxdrostat-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Ergebnisse: Insgesamt schlossen 248 Patienten die Studie ab. Dosisabhängige Veränderungen des systolischen Blutdrucks von -20,3 mmHg, -17,5 mmHg, -12,1 mmHg und -9,4 mmHg wurden in der 2-mg-, 1-mg-, 0,5-mg- bzw. Placebo-Gruppe beobachtet. Der Unterschied in der Änderung des systolischen Blutdrucks zwischen der 2-mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe

betrug -11,0 mmHg (95 % Konfidenzintervall [KI], -16,4 bis -5,5; $p < 0,001$) und der Unterschied in dieser Änderung zwischen der 1-mg-Gruppe und der Placebo-Gruppe betrug -8,1 mmHg (95 % KI, -13,5 bis -2,8; $p = 0,003$). Während der Studie traten keine Todesfälle auf, die Prüfarzte konnten für Baxdrostat keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse identifizieren und es gab keine Fälle von Nebennierenrindeninsuffizienz. Baxdrostat-bedingte Anstiege des Kaliumspiegels auf 6,0 mmol pro Liter oder mehr traten bei 2 Patienten auf, aber diese Anstiege traten nach Absetzen und Wiederaufnahme des Medikaments nicht wieder auf.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit behandlungsresistenter Hypertonie, die Baxdrostat erhielten, kam es zu dosisabhängigen Blutdrucksenkungen.

Kommentar und Fazit

1) Seit Jahren wurde in der Behandlung der (therapieresistenten) arteriellen Hypertonie wieder ein neues pharmakologisches Behandlungskonzept entwickelt und untersucht.

2) Bei Patienten mit behandlungsresistenter Hypertonie besteht häufiger eine erhöhte Aldosteronproduktion, ohne dass sie einen definitiven primären Aldosteronismus haben. Deshalb ist ein therapeutischer Eingriff in diesen Mechanismus für diese Patientengruppe vielversprechend.

3) Der hochselektive Aldosteronsynthase-Hemmer Baxdrostat (CYP11B2-Hemmer) hat bei Patienten mit behandlungsresistenter Hypertonie einen dosisabhängigen blutdrucksenkenden Effekt. Bemerkenswert ist, dass in einer rezent präsentierten

weiteren Phase-II-Studie (HALO) mit Baxdrostat der primäre Endpunkt verfehlt wurde. Es wurde als Erklärung dafür von den Studienautoren eine unerwartet starke Blutdrucksenkung bei mit Placebo behandelten Patienten und eine schlechte Adhärenz der Studienpatienten zur Diskussion gestellt.

4) Das Sicherheitsprofil scheint – soweit dies bei geringer Patientenzahl in dieser Phase-2-Studie beurteilbar – günstig zu sein. Ein etwas höheres Risiko für Hyperkaliämie war zu erwarten. Fälle von Nebennierenrindeninsuffizienz wurden nicht beobachtet. Dies ist durch eine sehr hohe Selektivität der Hemmung der Aldosteronsynthese im Vergleich zur 11 β -Hydroxylase (verantwortlich für die Kortisolsynthese) zu erklären, da beide Enzyme eine sehr hohe Sequenzähnlichkeit aufweisen. Für eine definitive Beurteilung etwaiger – bisher unbekannter – Nebenwirkungen sind größer angelegte Phase-3-Studien erforderlich.

5) Baxdrostat erhöhte dosisabhängig die Plasma-Renin-Aktivität und gleichzeitig kam es dosisabhängig zu einer Abnahme der geschätzten GFR gegenüber dem Ausgangswert (10,7 ml pro Minute pro 1,73 m² bei Patienten, die die 2-mg-Dosis von Baxdrostat erhielten). Damit ist neben der Überwachung der Kaliumspiegel auch eine Kontrolle des Kreatininspiegels im Serum erforderlich (ähnlich wie bei der Therapie mit Mineralokortikoidrezeptor-Blocker).

6) Eine Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses über 12 Wochen hinausgehend ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

7) Eine Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Vergleich zu alternativen Therapieoptionen (insbesondere Mineralokortikoid-Rezeptorblocker wie Spironolacton oder Eplerenon) ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

8) Die Auswahl von Patienten mit einer geschätzten GFR von mehr als 45 ml pro Minute verringerte allerdings die Wahrscheinlichkeit einer Hyperkaliämie. Größere, längerfristige Studien werden zeigen, ob sich die Häufigkeit von Hyperkaliämie und anderen unerwünschten Ereignissen von denen unterscheidet, die für derzeit zugelassene Arzneimittel berichtet werden.

9) Daten in Bezug auf das klinische Outcome dieser Therapie müssen in einer Phase-3-Studie auch unter Berücksichtigung von ambulatorischen 24-h-Blutdruckmessungen zukünftig erhoben werden.

10) Neben dem kleinmolekularen Aldosteronsynthasehemmer Baxdrostat werden aktuell nicht-steroidale Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (Finerenon, Esaxerenone; haben längere Plasmahalbwertszeiten als Spironolacton, sind deutlich spezifischer für den Mineralokortikoid-Rezeptor und haben keine/kaum hormonale Nebenwirkungen) und Antisense-oligonucleotide- oder Small-interfering-RNA-Therapien als Inhibitoren der Angiotensinogen-Synthese in dieser Indikation getestet.

11) Die Aldosteronsynthese-Hemmung könnte zukünftig Einsatzgebiete auch außerhalb der therapieresistenten Hypertonie haben, da erhöhte Aldosteronspiegel mit der Pathobiologie von pulmonaler Hypertonie, Fettleibigkeit/Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht werden.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Auer
Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie
und Intensivmedizin
A.ö. KH St. Josef Braunau
A-5280 Braunau, Ringstraße 60
E-mail: johann.auer@khbr.at

Fachkurzinformation zum Cover-Corner und zum Inserat auf Seite 11

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.**

■ Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multi-centre, blinded, randomised, parallel-group, phase-3 trial

Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM et al. on behalf of the PRECISION investigators. *Lancet* 2022; 400: 1927–37.

Abstract

Background: Resistant hypertension is associated with increased cardiovascular risk. The endothelin pathway has been implicated in the pathogenesis of hypertension, but it is currently not targeted therapeutically, thereby leaving this relevant pathophysiological pathway unopposed with currently available drugs. The aim of the study was to assess the blood pressure lowering efficacy of the dual endothelin antagonist aprocitentan in patients with resistant hypertension.

Methods: PRECISION was a multi-centre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 study, which was done in hospitals or research centres in Europe, North America, Asia, and Australia. Patients were eligible for randomisation if their sitting systolic blood pressure was 140 mmHg or higher despite taking standardised background therapy consisting of three antihypertensive drugs, including a diuretic. The study consisted of three sequential parts: part 1 was the 4-week double-blind, randomised, and placebo-controlled part, in which patients received aprocitentan 12.5 mg, aprocitentan 25 mg, or placebo in a 1:1:1 ratio; part 2

was a 32-week single (patient-) blind part, in which all patients received aprocitentan 25 mg; and part 3 was a 12-week double-blind, randomised, and placebo-controlled withdrawal part, in which patients were re-randomised to aprocitentan 25 mg or placebo in a 1:1 ratio. The primary and key secondary endpoints were changes in unattended office systolic blood pressure from baseline to week 4 and from withdrawal baseline to week 40, respectively. Secondary endpoints included 24-h ambulatory blood pressure changes. The study is registered on ClinicalTrials.gov, NCT03541174.

Findings: The PRECISION study was done from June 18, 2018, to April 25, 2022. 1965 individuals were screened and 730 were randomly assigned. Of these 730 patients, 704 (96%) completed part 1 of the study; of these, 613 (87%) completed part 2 and, of these, 577 (94%) completed part 3 of the study. The least square mean (SE) change in office systolic blood pressure at 4 weeks was –15.3 (SE 0.9) mmHg for aprocitentan 12.5 mg, –15.2 (0.9) mmHg for aprocitentan 25 mg, and –11.5 (0.9) mmHg for placebo, for a dif-

ference versus placebo of –3.8 (1.3) mmHg (97.5% CI –6.8 to –0.8, $p = 0.0042$) and –3.7 (1.3) mmHg (–6.7 to –0.8; $p = 0.0046$), respectively. The respective difference for 24-h ambulatory systolic blood pressure was –4.2 mmHg (95% CI –6.2 to –2.1) and –5.9 mmHg (–7.9 to –3.8). After 4 weeks of withdrawal, office systolic blood pressure significantly increased with placebo versus aprocitentan (5.8 mmHg, 95% CI 3.7 to 7.9, $p < 0.0001$). The most frequent adverse event was mild-to-moderate oedema or fluid retention, occurring in 9%, 18%, and 2% for patients receiving aprocitentan 12.5 mg, 25 mg, and placebo, during the 4-week double-blind part, respectively. This event led to discontinuation in seven patients treated with aprocitentan. During the trial, a total of 11 treatment-emergent deaths occurred, none of which were regarded by the investigators to be related to study treatment.

Interpretation: In patients with resistant hypertension, aprocitentan was well tolerated and superior to placebo in lowering blood pressure at week 4 with a sustained effect at week 40.

Dualer Endothelinantagonist Aprocitentan bei resistenter Hypertonie: eine verblindete, randomisierte Multi-center-Parallelgruppen-Phase-3-Studie (PRECISION)

Es handelt sich um eine randomisierte placebokontrollierte Phase-3-Studie, bei der Aprocitentan, ein dualer Endothelin-Antagonist, bei Patienten mit resistenter Hypertonie untersucht wurde. Eine resistente Hypertonie ist definiert als das Nichterreichen der Blutdruck-Zielwerte trotz des Einsatzes von zumindest 3 antihypertensiven Medikamenten verschiedener Klassen, inklusive eines Diuretikums, eines Betablockers und eines RAAS-Hemmers. Bisher wurde v.a. der Einsatz von Spironolacton von den Guidelines in dieser Indikation empfohlen. Die Hemmung von Endothelin ist ein neues Konzept in der Blutdrucktherapie.

Design: Es handelt es sich um eine Studie mit 3 Phasen: eine 4-wöchige doppelblind placebokontrollierte Behandlungsphase, gefolgt von einer 32-wöchigen aktiven Behandlungsphase und einer 12-wöchigen doppelblind- und placebokontrollierten Absetzphase. Die Studie wurde in Europa, Nordamerika,

Asien und Australien durchgeführt. Es wurden 730 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Untersucht wurde die Blutdruckwirkung von Aprocitentan (12,5 oder 25 mg), einem dualen Endothelin-Antagonisten, als „Add-on“ zu einer 3-fach-Blutdrucktherapie.

Patienten: Die Patienten waren im Schnitt um 60 Jahre alt, 40 % waren weiblich, 60 % kamen aus Europa und über 80 % hatten eine weiße Hautfarbe. Mehr als die Hälfte litt unter einem Diabetes mellitus. Der BMI war im Schnitt 33–34. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen waren häufig. 62 % der Patienten nahmen zumindest 4 verschiedene Antihypertensiva. Die eGFR betrug 50–60 ml/min/KO. Der Blutdruck zu Studienbeginn betrug im Mittel 153/84 mmHg.

Ergebnisse: Aprocitentan senkte dosisabhängig den Blutdruck um 4–6 mmHg über den Beobachtungszeitraum in der 24h-Blutdruckmessung im Vergleich zu Placebo. Vor allem das nächtliche Blutdruckverhalten konnte positiv beeinflusst wer-

den. Nebenwirkungen umfassten milde bis moderate Ödeme. Diese traten v.a. in der 25 mg-Dosierung auf und konnten fast immer mit Anpassung der diuretischen Therapie gemanagt werden.

Zusammenfassung: Aprocitentan zeigte eine gute Effektivität bei der Therapie der resistenten Hypertonie. Die Verträglichkeit war größtenteils gut. Die Blutdrucksenkung im Bereich von 4–6 mmHg in der 24h-Blutdruckmessung kann als klinisch relevant eingestuft werden. Eine Senkung des Blutdrucks um 5 mmHg resultiert in einer 10 %-Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Vor allem die gute Wirksamkeit in der Senkung des nächtlichen Blutdrucks ist für die untersuchte Hochrisikopopulation besonders wichtig. Die 3-phasige Studie war gut gemacht, zeigt den anhaltenden Therapieeffekt, der nach Absetzen wieder verschwindet. Der Einsatz der 24h-Blutdruckmessung ist hervorzuheben und stärkt die Studienqualität.

Appendix: In der Appendix werden Daten zur Senkung der Albuminurie durch Aprocitentan gezeigt. Diese beträgt dosis-

abhängig 28 % bzw. 32 %. Die Albuminurie stellt einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar: Eine Reduktion resultiert – bei gleichbleibender Nierenfunktion – in einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Vor allem bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz war der antiproteinurische Effekt besonders ausgeprägt.

Kommentar und Fazit

Aprocitentan könnte – v.a. bei Patienten mit Hyperkaliämie eine Alternative für die Therapie der resistenten Hypertonie bieten. Direkte Vergleichsstudien zu Spironolacton wären wünschenswert.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn
Abteilung für Innere Medizin
LKH Villach
A-9500 Villach, Nikolaigasse 43
E-Mail: sabine.horn@kabeg.at

Hypertension News-Screen

Ch. Koppelstätter

■ CK (Creatine Kinase) is associated with cardiovascular hemodynamics: The HELIUS Study

Brewster LM et al. *Hypertension* 2020; 76: 373–80

Abstract

The ATP-regenerating enzyme CK (creatine kinase) is strongly associated with blood pressure, which lowers upon experimental CK inhibition. The enzyme is thought to affect cardiovascular hemodynamics through enhanced systemic vascular resistance, stroke volume, and cardiac contractility, but data on these parameters are lacking. We hereby report hemodynamics by CK levels in the multiethnic, cross-sectional HELIUS study (Healthy Life in an Urban Setting). Physical examination included sitting brachial blood pressure and noninvasively assessed supine systemic vascular

resistance, stroke volume, cardiac output, and cardiac contractility, which we associated with resting plasma CK. Data from 14 937 men and women (mean age, 43.3; SD, 12.9) indicated that per log CK increase, blood pressure increased with 20.2 (18.9–21.4) mmHg systolic/13.0 (12.2–13.7) diastolic, an odds ratio for hypertension of 6.1 (5.1–7.2). Outcomes were similar by sex, body mass index, and ancestry, although higher blood pressures in men, with overweight/obesity, and West-African ancestry were partially explained by higher CK, with an adjusted increase in

systolic/diastolic pressure of 10.5 (10.0–10.9) / 6.4 (6.0–6.7) mmHg per log CK increase. Systemic vascular resistance, stroke volume, cardiac output, and cardiac contractility (n = 7876), increased by respectively 20%, 39%, 14%, and 23% SD per log CK increase. This study indicates that the association of CK with blood pressure likely results from an increase in systemic vascular resistance and stroke volume. These data expand the knowledge on the nature of hypertension associated with CK and may inform further experiments on CK inhibition as a means to lower blood pressure.

Kreatinkinase ist mit kardiovaskulärer Hämodynamik assoziiert – die HELIUS-Studie

In dieser Studie von Brewster et al. wurde der Zusammenhang zwischen Kreatinkinase (CK) und Bluthochdruck untersucht. Bereits 2019 wurde in einer Review-Arbeit derselben Gruppe die direkte Korrelation zwischen hohen Kreatinkinasewerten und erhöhten Blutdruckwerten anhand der vorliegenden Literatur herausgestrichen und ein Zusammenhang mit einer verringerten Wirkung von Antihypertensiva gezogen.

Die HELIUS-Studie wurde an 14.937 Teilnehmern durchgeführt (mittleres Alter 43,2 Jahre; SD 12,9). Es zeigte sich mit dem logarithmischen Anstieg der Kreatinkinase ein Anstieg des Blutdrucks um 20,2 mmHg systolisch und 13 mmHg diastolisch. Die Ergebnisse waren unabhängig von Geschlecht, BMI und Abstammung. Erhöhte Blutdruckwerte bei Männern mit Übergewicht und westamerikanischer Herkunft wurden mit der in dieser Gruppe bekanntermaßen höheren Kreatinkinase in direktem Zusammenhang gebracht. Die Kreislauf-

parameter systemischer Gefäßwiderstand, Schlagvolumen, kardialer Output sowie die kardiale Kontraktilität stiegen zwischen 14 und 39 % an.

Als möglicher pathophysiologischer Hintergrund wird die rasche ATP-Regeneration der Myosin-ATPase durch das Enzym Kreatinkinase angesehen. Die Myosin-ATPase wird als hauptverantwortlich für die kardiale Kontraktilität als auch für den Spannungszustand der Widerstandsgefäße angesehen. Durch diese Mechanismen kommt es bei erhöhter Kreatinkinase außerdem zu einer gesteigerten Salzretention – gemeinsam alles Mechanismen, die zu einem Anstieg des Blutdrucks führen.

Die Studie wurde in Amsterdam durchgeführt und die Studienpopulation setzte sich aus den Einwohnern unterschiedlicher Ethnizitäten zusammen. Es erfolgte eine ausgeglichene Randomisierung der unterschiedlichen Abstammungen.

Prof. Brewster und ihr Team konnten damit einen Zusammenhang zwischen hoher Kreatinkinase und hohem Blutdruck vorweisen und zeigten eine plausible Kausalität auf. Im Jahr 2022 wurde der Umkehrschluss anhand einer erweiterten Analyse der HELIUS-Studienpopulation publiziert. In der Gruppe mit westafrikanischen Teilnehmern kam es zu einem selteneren Auftreten von Synkopen im Vergleich zur Gruppe mit niedrigerer Kreatinkinase. Bereits 2009 wurde bei Individuen mit niedriger Kreatinkinase eine nahezu 75 %ige höhere Inzidenz von Synkopen zu einer Vergleichsgruppe mit hoher Kreatinkinase beschrieben. In Tierexperimenten an Ratten konnte außerdem durch Inhibierung der Kreatinkinase der Blutdruck gesenkt werden.

Diese Studie wirft einige Fragen für zukünftige Untersuchungen auf:

- Ist auch im humanen Modell eine aktive Kreatinkinasen-senkung ein effektiver Blutdrucksenker?
- Führt ein medikamentös bedingter Anstieg der Kreatinkinase durch beispielsweise Statine zu höheren Blutdruckwerten?
- Kann eine starke muskuläre Belastung durch Sport (welcher an sich als blutdrucksenkend bekannt ist, aber erhöhte Kreatinkinasewerte bedingt) den Blutdruck beeinflussen?
- Sind Patienten mit hohen Kreatinkinasewerten mit denselben Blutdruckmedikamenten zu behandeln wie diejenigen mit niedrigen Werten?

Zusammengefasst handelt es sich um einen interessanten und verfolgenswerten Ansatz zum Verständnis der arteriellen Hypertonie und möglichen neuen Therapieansätzen. Man darf gespannt sein, ob die Amsterdamer Gruppe die oben angeführten Fragen bald beantworten kann.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Christian Koppelstätter
Universitätsklinik für Innere Medizin IV Nephrologie und Hypertensiologie
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: christian.koppelstaetter@tirol-kliniken.at

Blutdruck Ziel

Cenipres®

1 Tablette
24h-Wirkung

Fachkurzinformation siehe Seite 8

Gebro Pharma

green box
lassen



Update on Hypertension Management 2021; 24: Nr. 77*

Nutraceuticals and Blood Pressure (BP) Nutrizeutika und Blutdruck

C. Borghi, A. F. G. Cicero

Department A of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Italy

■ Hintergrund

Die Wichtigkeit der Risikofaktorenkontrolle bei Hochrisikopatienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ist eindeutig nachgewiesen. Ein präventiver Effekt kann bereits in der frühen Phase der atherosklerotischen Erkrankung oder bei Personen mit nur gering erhöhten Blutdruckwerten und / oder Serumlipidwerten und Blutzuckerspiegeln gezeigt werden. Diese Gegebenheiten sind in der Population weit verbreitet und tragen zur Gesamtbelastung durch die kardiovaskulären Erkrankungen bei [1]. Gemäß den Europäischen Guidelines sollen diese Patienten initial mit nichtpharmakologischen Maßnahmen wie Lifestyle-Veränderungen, gesunde Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel therapiert werden [1]. Tatsächlich fällt die Verringerung des Blutdruckes durch diese Maßnahmen geringer aus als durch medikamentöse Maßnahmen, aber sie können in Kombination mit empfohlenen Medikamenten bzw. bei Personen mit hoch-normalem Blutdruck zu einer kardiovaskulären Risikokontrolle beitragen.

Verschiedene Zusammensetzungen natürlichen Ursprungs zeigten eine Verbesserung der Blutdruckkontrolle durch Interaktion mit pathophysiologischen Mechanismen der Hypertonie und metabolischen Erkrankungen [2].

■ Nutrizeutika – Definition und Wirkmechanismus

Die Bezeichnung *Nutrizeutika* ist zusammengesetzt aus „Nutrition“ (Nährstoff) und „Pharmazeutika“ (Bezug auf ein Medikament) [3]. Ursprünglich war es als Lebensmittel (pflanzlichen oder tierischen Ursprungs) mit einem potentiellen gesundheitsfördernden Effekt beim Menschen im Verhältnis zu einer pharmakologischen Wirkung gekennzeichnet. Der Begriff umfasst Nährstoffe (Vitamine, Mineralstoffe, Fettsäuren, Aminosäuren, Peptide, Polyphenole) und „Non-Nutrients“ (z. B. pflanzliche oder spezifische Moleküle wie Melatonin, Carnitin, Alpha-Liponsäure, Coenzym Q10). In Europa hat die strenge Regulation von Nährwert- und gesundheitsbezogenen Angaben über Lebensmittel („health claims“) durch die Europäische Union [4] zu einer rigorosen (sogar strikt klinischen)

behördlichen Festsetzung durch die EFSA (European Food Safety Authority) der Dokumente geführt, die die Bewerber für eine Zulassung ihrer „health claims“ einreichen müssen.

Die meisten der blutdrucksenkenden Präparate betonen eine antioxidative Aktivität durch Modulierung des NO-Stoffwechsels (z. B. Roter-Rüben-Saft) oder Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (z. B. Vitamin D). Andere Nutrizeutika wie Kakao-Flavonoide haben multiple Wirkmechanismen, die neben der antioxidativen und Angiotensin-II-inhibierenden Wirkung auch eine Verbesserung der Insulinsensitivität beinhalten [4].

■ „Antihypertensive“ Lebensmittel, Nährstoffe und Nutrizeutika – klinische Evidenz

Das ESH-Experten-Panel hat kürzlich ein Positionspapier zu Nutrizeutika und Blutdruckkontrolle publiziert [5], das die natürlichen Wirkstoffe mit klinisch messbarem Effekt auf den Blutdruck in Lebensmittel, Nährstoffe und „non-nutrients“-Nutrizeutika klassifiziert.

„Antihypertensive“ Lebensmittel

- **Ungerösteter grüner Kaffee:** Kaffee – im speziellen grüner oder wenig gerösteter Kaffee – ist reich an sekundären Pflanzenstoffen mit nutzbringenden Eigenschaften hinsichtlich der kardiovaskulären Gesundheit und Blutdruckkontrolle. Die phenolischen Inhaltsstoffe könnten also erklären, warum der Konsum von mindestens 3 Tassen täglich mit einem niedrigeren Hypertonie-Risiko assoziiert ist als nur 1 Tasse täglich [6]. Eine rezente Metaanalyse von 36 Studien zeigte ein geringeres kardiovaskuläres Risiko bei Personen, die im Mittel 1,5 bis 3,5 Tassen täglich konsumierten [7].
- **Grüner und schwarzer Tee:** In einer Metaanalyse von 18 prospektiven Studien lag die Risk-Ratio für die höchste vs. niedrigste Kategorie von Grün- und Schwarztee-Konsum bei 0,67 (95 % CI 0,46–0,9) bzw. 0,88 (95 % CI 0,77–1,01) [8]. Der regelmäßige Konsum sowohl von Grün- als auch Schwarztee (2 bis 6 Tassen täglich) ist mit einer signifikanten Blutdruckreduktion assoziiert [9]. Vermutlich ist der Grund für die höhere Wirksamkeit von grünem Tee auf den Blutdruck der hohe Gehalt von Phenolen und Catechinen in den Blättern, die die NADPH-Oxidase-Aktivität unterdrücken und die Anzahl der ROS (reactive oxygen species) in den Gefäßen reduzieren [9].

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

- **Roter-Rüben-Saft:** Metaanalysen von randomisierten klinischen Studien (RCT) zeigten, dass der Konsum von Rote-Rüben-Saft mit dosisabhängigen Veränderung des systolischen Blutdruckes (SBP) aufgrund seines Nitratgehaltes (NO_3^-) assoziiert ist [10]. Nach Aufnahme wird dieser Stoff in vivo zu bioaktivem Nitrit (NO_2^-) metabolisiert, das im menschlichen Blut zirkuliert, was zu funktionellen Stickstoffoxiden inklusive NO führt [11].
- **Granatapfelsaft:** *Punica granatum L.* ist reich an antioxidativen Polyphenolen, z. B. Ellagitannine [12]. Ein rezenter systematischer Review von 8 RCTs bestätigte einen antihypertensiven Effekt beim Menschen [13].

„Antihypertensive“ Nährstoffe

- **Omega-3-Fettsäuren (PUFAs):** Epidemiologische und klinische Studien zeigen, dass der Konsum von Omega-3-PUFAs durch verschiedene Mechanismen inklusive Blutdruckkontrolle zur kardiovaskulären Gesunderhaltung beiträgt. Es gibt Evidenz, die zeigt, dass eine adäquate Omega-3-PUFA-Einnahme oder -Supplementierung (2–4 g pro Tag) zu einer leichten Blutdrucksenkung bei Personen mit unbehandelter Hypertonie führen kann [14, 15].
- **Proteine, Peptide und Aminosäuren:** Gemäß einer Metaanalyse von 40 RCTs ergab die diätetische Proteineinnahme, verglichen mit einer Kohlenhydrateinnahme, eine geringe, aber signifikante Senkung von systolischem als auch diastolischem Blutdruck [16]. Eine ACE-Hemmung kann mit den Milch-Tripeptiden Val-Pro-Pro und Ile-Pro-Pro vor allem in asiatischen Populationen beobachtet werden [17]. Hinsichtlich spezieller Aminosäuren konnte für L-Arginin, eine semiessentielle Aminosäure, ein Effekt auf den Blutdruck gefunden werden, bei der Gabe von Dosen von 4–24 g / Tag, was zu einer NO-Freisetzung führt [18].
- **Kalzium:** Es gibt Evidenz, dass die mütterliche Kalzium-Supplementierung während der Schwangerschaft das Risiko für eine Präeklampsie und für den Blutdruckwert des Kindes im weiteren Leben reduziert. Während eine hohe Kalziumeinnahme mit der Nahrung langfristig mit einem reduzierten Risiko für eine Atherosklerose assoziiert ist, war die Gabe von Kalziumsupplementen mit einem erhöhten Risiko von Myokardinfarkten und Koronarsklerose verbunden, daher sollte die Verschreibung zurückhaltend erfolgen [19].
- **Magnesium:** Präklinische Studien legen nahe, dass Magnesium die Blutdruckregulation beeinflusst, und zwar durch direkte Stimulation der Prostazyklin- und NO-Bildung [20], durch Modulation endothelabhängiger und -unabhängiger Vasodilatation [21] und durch Prävention vaskulärer Läsionen durch antioxidative und antiinflammatorische Effekte [22]. Eine Metaanalyse von RCTs, die die Wirkung auf den Blutdruck durch eine Magnesium-Supplementierung mit einer mittleren Dosis von 368 mg pro Tag untersuchte, zeigte eine signifikante Abnahme von systolischem und diastolischem Blutdruck [23].

boso TM-2450
kleiner
leichter
leiser*



BOSCH + SOHN boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät

Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

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



Ausführliche Informationen erhalten Sie unter boso.at

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

Korporative Mitglieder OGIM

- **Kalium:** Daten aus Metaanalysen und Kohortenstudien unterstützen die Verbindung einer niedrigen Kaliumeinnahme mit einem Anstieg des Blutdruckes und des kardiovaskulären Risikos, wohingegen eine Kaliumsupplementierung günstige kardiovaskuläre Effekte insbesondere hinsichtlich Hypertonie zeigte. Die Kaliumsupplementierung von 90–120 mEq pro Tag ergab eine Blutdrucksenkung bis zu 7/4 mmHg insbesondere bei Patienten mit Hypertonie und senkte das Schlaganfallrisiko um 21 % [24].
- **Vitamin C:** Die Vitamin-C- oder Plasma-Ascorbat-Konzentration beim Menschen ist invers korreliert mit dem Blutdruck [25]. Zahlreiche Mechanismen werden als Grund für die Vitamin-C-induzierte Blutdruckreduktion angesehen: NO- und PGI₂-Ausschüttung, Diurese und Natriurese, verminderte adrenale Steroid-Produktion, Verbesserung der sympatho-vagalen Balance, zyklischer GMP-Anstieg,

Kaliumkanal-Aktivierung, zytosolische Kalziumreduktion. Vitamin C scheint die Affinität von Angiotensin-II für den Angiotensin-Typ-1-Rezeptor (ATR1) durch Zerstörung der ATR1-Disulfidbrücken zu reduzieren [26].

- **Slow-release-Melatonin:** Melatonin ist ein Hormon, das üblicherweise von der Epiphyse als Signal für Dunkelheit in der physiologischen Regulierung zirkadianer Rhythmen ausgeschüttet wird. Melatonin scheint die Blutdruckkontrolle durch zentrale und periphere Mechanismen zu verbessern, die Gefäße vor Oxidation zu schützen, den NO-Metabolismus zu verbessern und folglich auch die endotheliale Funktion [27]. Eine rezente Metaanalyse von RCTs zeigte, dass kontrolliert freigesetztes Melatonin (2–5 mg pro Tag) den nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant reduzierte [28].

■ Die Position der ESH und Relevanz für die Praxis

Das ESH-Positionspapier ist nur auf jene Nutrizeutika fokussiert, deren blutdrucksenkende Wirkung durch seriöse RCTs nachgewiesen wurde, unter Ausschluss von Beobachtungen, unkontrollierten Studien und anekdotischen Berichten. Gemäß diesem Zugang wurden vom Panel die in Tabelle 1 angeführten Empfehlungen zusammengefasst.

Auf keinen Fall darf ein Nutrizeutikum eine nötige medikamentöse Therapie ersetzen. Der Einsatz von Nutrizeutika kann als Ernährungs- oder „pharmakologische“ Supplementierung vorgeschlagen werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: milde Blutdruckerhöhung, Fehlen einer empfohlenen antihypertensiven Medikation und Einschluss des Nutrizeutikums in der Liste der Stoffe mit nachgewiesener Wirksamkeit.

Tabelle 1: Lebensmittel, Nährstoffe und Nutrizeutika mit der überzeugendsten Evidenz für einen antihypertensiven Effekt

Lebensmittel

Rote Rübe / Beete
Catechin-reiche Getränke
Granatapfelsaft, Hibiscus-Tee und Sesam (die Wirksamkeit wurde nur bei Personen im Nahen Osten gezeigt)

Nährstoffe

Magnesium
Kalium (Vorsicht bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung bzw. bei Gabe von Kalium-sparenden Diuretika / Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten)

Nutrizeutika

Soja-Isoflavone (perimenopausale Frauen)
Resveratrol (insulinresistente Patienten)
Slow-release-Melatonin (Patienten mit nächtlicher Hypertonie)

Literatur:

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 2284–309.
- Borghini C, Cicero AF. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 163–71.
- DeFelice SL. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. *Trends Food Sci Technol* 1995; 6: 59–61.
- EU 2006. European Union. Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. *Official Journal of the European Union*. L 404 of 30 December 2006.
- Borghini C, Tsioufakis K, Agabiti-Rosei E, Burnier M, Cicero AFG, Clement D, et al. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens* 2020; 38: 799–812.
- Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1212–9.
- Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 129: 643–59.
- Tang J, Zheng JS, Fang L, Jin Y, Cai W, Li D. Tea consumption and mortality of all causes, CVD and all causes: a meta-analysis of eighteen prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2015; 114: 673–83.
- Liu G, Mi XN, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Huang XH. Effects of tea intake on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2014; 112: 1043–54.
- Siero M, Lara J, Ogbornmwan I, Mathers JC. Inorganic nitrate and beetroot juice supplementation reduces blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2013; 143: 818–26.
- Kapil V, Milsom AB, Okorie M, Maleki-Toyserkani S, Akram F, Rehman F, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension* 2010; 56: 274–81.
- Zarfeshany A, Asgary S, Javanmard SH. Potent health effects of pomegranate. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 100.
- Sehlikar A, Ferri C, Giorgini P, Bo S, Nachtigal P, Grassi D. Effects of pomegranate juice on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2017; 115: 149–61.
- Cabo J, Alonso R, Mata P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Br J Nutr* 2012; 107 (Suppl 2): S195–200.
- Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7: 330–7.
- Rebholz CM, Friedman EE, Powers LJ, Arroyave WD, He J, Kelly TN. Dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Epidemiol* 2012; 176 (Suppl 7): S27–43.
- Cicero AF, Gerocarni B, Laghi L, Borghi C. Blood pressure lowering effect of lactotripeptides assumed as functional foods: a meta-analysis of current available clinical trials. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 425–36.
- Dong JY, Qin LQ, Zhang Z, Zhao Y, Wang J, Arigoni F, et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo controlled trials. *Am Heart J* 2011; 162: 959–65.
- Tankeu AT, Ndiop Agbor V, Noubiap JJ. Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern. *J Clin Hypertens* 2017; 19: 640–64.
- Satake K, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Mitsuke Y, Yue H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. *Magn Res* 2004; 17: 20–7.
- Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Zahedi Asl S, Dehpour AR. Relaxatory effect of magnesium on mesenteric vascular beds differs from normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 508: 177–81.
- Weglicki WB, Phillips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem* 1992; 110: 169–73.
- Zhang Xi, Yufeng Li, Del Gobbo L, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, et al. Effects of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Hypertension* 2016; 68: 324–33.
- De'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1210.
- Block G, Jensen, CD, Norkus EP, Hudes M, Crawford PB. Vitamin C in plasma is inversely related to blood pressure and change in blood pressure during the previous year in young black and white women. *Nutr J* 2008; 17: 35–46.
- Ledlcr PC, Proulx, CD, Arquin G, Belanger S. Ascorbic acid decreases the binding affinity of the AT1 receptor for angiotensin II. *Am J Hypertens* 2008; 21: 67–71.
- Rodella LF, Favero G, Foglio E, Rossini C, Castrezzati S, Lonati C, et al. Vascular endothelial cells and dysfunctions: role of melatonin. *Front Biosci* 2013; 5: 119–29.
- Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 577–84.

der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)

ÖGH-Basiskurs Hypertonie: Online-Kurs in 4 Modulen

Aufgrund der unsicheren Situation hinsichtlich der Covid-Pandemie wird der Basiskurs online abgehalten. Der Kurs wird in 4 Module aufgeteilt, die jeweils an einem Freitag von 17–18.30 Uhr stattfinden. Die Vorträge werden überwiegend live gehalten, um eine Diskussion zu ermöglichen. Im Anschluss an jedes Modul muss zum erfolgreichen Abschluss laut Diplomordnung ein Multiple-choice-Test absolviert werden. Wenn eine Teilnehmerin / ein Teilnehmer zu einem Live-Termin keine Zeit hat, kann das Modul innerhalb von 3 Monaten auch später absolviert werden.

Der Basiskurs zur Hypertonie, ihrer Diagnostik und Therapie bringt Kolleginnen und Kollegen die vielfältigen Facetten des Hochdrucks als Risikofaktor für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen wissenschaftlich näher, vertieft ihr Verständnis für verschiedene Probleme im Zusammenhang mit der Hochdruckerkrankung und ihrer Behandlung.

Besonderer Wert wird auf Praxisnähe gelegt bei gleichzeitigem hohem wissenschaftlichem Niveau. Alle Vorträge werden durch Case Reports aufgelockert, die interaktiv mit den Teilnehmern diskutiert werden. Die Veranstaltung wird als Basiskurs für die Erlangung des Hochdruckdiploms der ÖGH⁺ anerkannt.

Vorläufiges Programm Hypertonie Basiskurs 2023 ÖGH online

Modul 1: Freitag, 21. April 2023, 17.00 bis 18.30 Uhr

- 17.00 Uhr Epidemiologie/Pathogenese der Hypertonie (Auer)
- 17.30 Uhr Risikostratifizierung, Blutdruckzielwerte (Perl)
- 18.00 Uhr Hypertonie Basisabklärung (Koppelstätter)

Modul 2: Freitag, 28. April 2023, 17.00 bis 18.30 Uhr

- 17.00 Uhr Blutdruck Messmethoden (Hohenstein)
- 17.30 Uhr Hypertonie-assoziierte Endorganschäden (Weber)
- 18.00 Uhr Hypertensiver Notfall (Wenzel)

Modul 3: Freitag, 5. Mai 2023, 17.00 bis 18.30 Uhr

- 17.00 Uhr Sekundäre Hypertonie: Abklärung (Mayer)
- 17.30 Uhr Therapieresistente Hypertonie (Horn)
- 18.00 Uhr Interventionelle Blutdrucktherapie (Weber)

Modul 4: Freitag, 12. Mai 2023, 17.00 bis 18.30 Uhr

- 17.00 Uhr Hypertonie und Herzinsuffizienz (Perl)
- 17.30 Uhr Medikamentöse antihypertensive Therapie (Hohenstein)
- 18.00 Uhr Lebensstil, nichtmedikamentöse Therapie (Koppelstätter)

Für den Basiskurs werden im Rahmen des DFP-Programms der ÖÄK 8 Punkte vergeben.

Jahrestagung 2023 vom 28. bis 30. September 2023, Hall in Tirol

Vom 28. bis 30.09.2023 wird die gemeinsame Jahrestagung der Nephrologie und Hypertensiologie in Hall in Tirol stattfinden. Das Programm wird derzeit erstellt und sobald wie möglich auf der Homepage www.hochdruckliga.at veröffentlicht.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 2

Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL, 4 rue de Marivaux, 75002 Paris, Frankreich, e-mail: regulatory@neurim.com. **Vertrieb:** Sanova Pharma GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05CH01. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** 02/2021.

2022_001

Kardiovaskuläres Risiko im Schlaf senken

H. Leitner

Der nächtliche Blutdruck ist ein signifikanter prognostischer Marker für das kardiovaskuläre (CV) Risiko und ein therapeutisches Target der kardiovaskulären Prävention [1]. Dem tragen auch die aktuellen ESC-Guidelines Rechnung, indem sie Schlafstörungen und abnormale Schlafdauer als Risikofaktoren für die Entstehung von CV-Erkrankungen einstufen und eine Schlafdauer von 7 Stunden als optimal für die kardiovaskuläre Gesundheit empfehlen [2].

■ Risikofaktor Schlafstörung

In einer großen Studie des spanischen Forschungsnetzwerks „Hygia-Project“ zeigte sich, dass der mittlere systolische Blutdruck (SBD) während des Schlafs der signifikanteste Risikofaktor für das Erreichen des aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, koronarer Revaskularisation, Herzinsuffizienz und Schlaganfall zusammengesetzten primären Endpunktes ist [1]. Die Risikoerhöhung durch den nächtlichen SBD war unabhängig von den am Tag gemessenen SBD-Werten, die keinen signifikanten Einfluss auf das CV-Risiko hatten. Als besonders wichtig betonen die Autoren der Studie, dass die progressive Senkung des SBP während des Schlafs der wichtigste Faktor für ein ereignisfreies Überleben war (0,75 [95 % CI 0,69–0,82] per SD-Senkung, $p < 0,001$).

Die Ergebnisse des „Hygia-Projects“ reihen sich in die Resultate anderer diesbezüglicher Studien ein. So zeigte etwa die populationsbasierte Kohortenstudie MORGEN („Monitoring Project on Risk Factors and Chronic Diseases in the Netherlands“), in die > 20.000 Frauen und Männer im Alter zwischen 15 und 65 Jahren eingeschlossen wurden, den engen Zusammenhang zwischen Schlafdauer, Schlafqualität und CV-Erkrankungen [3]. Während des 10–15 Jahre dauernden Follow-up traten in dem Kollektiv 1.486 Fälle von kardiovaskulä-

ren Erkrankungen und 1.148 Fälle von koronarer Herzkrankheit (KHK) auf. Dabei hatten Personen, die im Durchschnitt weniger als 6 Stunden täglich schliefen, ein um 15 % erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung und ein um 23 % höheres KHK-Risiko. Besonders negativ wirkte es sich aus, wenn kurze Schlafdauer und schlechte Schlafqualität zusammentrafen. Kurzschläfer mit schlechter Schlafqualität hatten im Vergleich zu Normalschläfern mit guter Schlafqualität ein um 63 % höheres kardiovaskuläres und ein um 79 % erhöhtes KHK-Risiko.

Auch das Ausbleiben des nächtlichen „Dippings“ ist mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos assoziiert. Bei normotensiven Personen fällt der Blutdruck während des Schlafs ab und erreicht zwischen 2 und 4 Uhr morgens seinen Tiefstwert [4]. Etwa jeder zweite Hypertoniepatient ist „Non-Dipper“. Eine Studie hat gezeigt, dass bei „Non-Dipper“ auch die nächtliche Melatoninsekretion beeinträchtigt ist [5].

■ Retardiertes Melatonin

Melatonin spielt eine wesentliche Rolle in der Regulation des zirkadianen Rhythmus und Schlafs. Darüber hinaus moduliert es den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und beeinflusst somit die Hämodynamik. In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass die Gabe von retardiertem Melatonin zusätzlich zu einer antihypertensiven Therapie eine effektive Kontrolle des nächtlichen Blutdrucks bewirken kann [6]. So erhielten die Teilnehmer einer Studie während der vierwöchigen aktiven Behandlungsphase 2 mg retardiertes Melatonin (enthalten in Circadin®) oder Placebo 2 Stunden vor dem Zubettgehen [7]. Unter Melatonin retard zeigte sich eine signifikante Reduktion des nächtlichen Blutdrucks, wobei der größte Effekt zwischen 2 und 5 Uhr morgens zu beobachten war.

Die Metaanalyse, in die die Ergebnisse von sieben Studien eingingen, kam zu dem Schluss, dass nur unter retardiertem Melatonin der nächtliche systolische Blutdruck signifikant gesenkt werden konnte (-6,1 mmHg; 95 % CI -10,7 bis -1,5; $p = 0,009$) [6]. Nicht retardiertes Melatonin brachte keinen Effekt. Die Daten zeigen darüber hinaus, dass das Nebenwirkungsprofil von retardiertem Melatonin (Circadin®) jenem von Placebo vergleichbar und daher für Insomniepatienten mit komorbiden kardiovaskulären Erkrankungen gut verträglich ist [7–9].

In Österreich ist Circadin® für die Monotherapie der primären Insomnie bei Patienten, die 55 Jahre oder älter sind, für die Behandlung von bis zu 13 Wochen zugelassen [9].

Literatur:

1. Hermida RC et al. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Eur Heart J* 2018; 39: 4159–71.
2. Visseren FLJ et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–37.
3. Hoevenaer-Blom MP et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep* 2011; 34: 1487–92.
4. Marchiando RJ, Elston MP. Automated ambulatory blood pressure monitoring: clinical utility in the family practice setting. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2343–50.
5. Jonas M et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2003; 12: 19–24.
6. Grossman E et al. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 577–84.
7. Grossman E et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006; 119: 898–902.
8. Lemoine P et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control* 2012; 5: 9–17.
9. Circadin Fachinformation Stand 03/2023.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

CandAm® – Die Nummer 1 in Österreich*

CandAm® ist die meistverordnete Sartan-Kombination Österreichs!

Die Fixkombination CandAm® vereint die beiden antihypertensiven Wirkstoffe Candesartan und Amlodipin zur Kontrolle des Blutdrucks bei erwachsenen Patienten mit essenzieller Hypertonie.**

Das Kombinationspräparat von Genericon steht Ihnen in **3 Wirkstärken** zur Verfügung, die frei aus der Grünen Box (OP II) 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.

Die empfohlene Dosierung von CandAm® beträgt eine Hartkapsel täglich [1]. Das erleichtert Ihren Patienten die tägliche Einnahme. Das vereinfachte Einnahmeschema trägt zu einer **Verbesserung der Therapieerfolge** bei und steigert so den Therapieerfolg. Aus diesem Grund werden Fixkombinationen auch in den aktuell gültigen ESC-Guidelines zur Behandlung der Hypertonie empfohlen [2].

Das Kombinationspräparat CandAm® vom heimischen Anbieter Genericon steht somit für eine leitliniengerechte und preiswerte Therapie mit bewährten Wirkstoffen.



Entscheiden Sie sich für Genericon, Ihren Kombinationsexperten!

Literatur:

1. Austria Codex Fachinformation CandAm®, Stand 07/2022.
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

*CandAm® ist die meistverordnete Sartan-Kombination am österreichischen Markt, laut Insight Health, MAT 2023.02, Absatz (EH).

**CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essenzieller 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 07/2022.

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

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). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. ATC-Code: C09DB07. **CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. **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.**

2023_05_CandAm®_LJfH_01_01

2023_03_CandAm®_PR_01

Zentral in der
Blutdrucktherapie^{1*}

Hemmt den
überaktivierten
Sympathikus zentral
und in der Niere^{1,8}



- ✓ wirksam¹
- ✓ verträglich¹
- ✓ einfach¹

Altersbedingte
Hypertonie^{2,4,6}



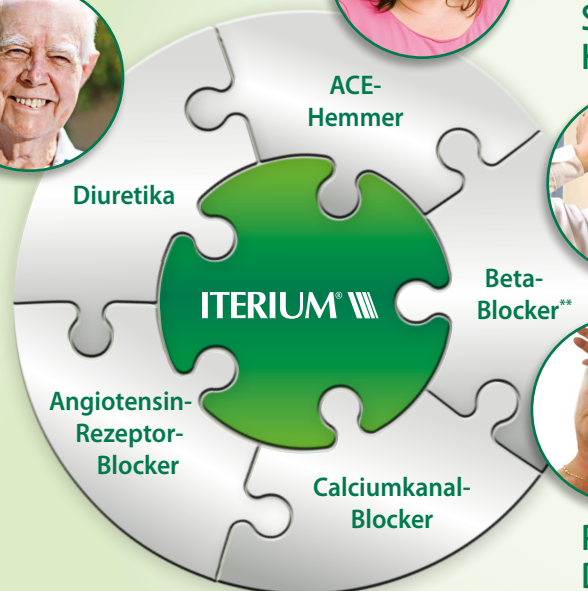
Metabolisches
Syndrom^{3,5,7,10}



Stressbedingte
Hypertonie⁸



Perimenopausale
Disposition⁹



1 Tab/Tag
1-0-0



ITERIUM

2 Tab/Tag
1-0-1



ITERIUM

NACH 4 WO
Erhöhung
möglich¹

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; 61:860-90D, 5. Huggett R et al., Hypertension 2004; 44:847-852, 6. Kourilsky O et al., Presse Med 2002; 31(39):1863-1868, 7. Konrady AO et al., Journal of Human Hypertension 2006; 1-9, 8. Esler M et al., J of Hypertens 2004; 22:1529-1534, 9. Kawecka-Jaszcz K et al., Blood Pressure 2006; 15:51-58, 10. Yildiz G et al., Diabet Bilim 2003; 1:71-77

Bezeichnung: Iterium® 1 mg – Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 47 mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose Monohydrat, mikrokristalline Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxy-methylstärke, wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, weißes Bienenwachs. **Anwendungsgebiete:** Iterium® 1 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie, vorzugsweise in Kombination mit anderen Antihypertonika. **Dosierung und Art der Anwendung:** Die empfohlene Richtdosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens. Bei Niereninsuffizienz ist bei einer Kreatininclearance >15 ml/min keine Anpassung der Dosierung erforderlich. **Gegenanzeigen:** Iterium darf nicht angewendet werden: - bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile, - bei schwerer Depression, - bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min), - in Kombination mit Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5). **Warnhinweise:** Bei Absetzen von Iterium sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, ein plötzliches Abbrechen der Behandlung darf nicht erfolgen. Patienten mit kürzlich aufgetretenen Gefäßerkrankungen (Schlaganfall oder Myokardinfarkt): Während der Behandlung unter ständiger medizinischer Kontrolle. Auf Grund des Risikos, dass Rilmenidin die Herzfrequenz senken und Bradykardie auslösen kann, sollte der Beginn einer Therapie bei Patienten mit existierender Bradykardie oder Risikofaktoren für eine Bradykardie (z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten mit Sinusknotensyndrom, AV-Block, bestehender Herzinsuffizienz oder jedem Zustand, in dem die Herzfrequenz mittels übermäßigem sympathischen Tonus aufrechterhalten wird) sorgfältig abgewogen werden. Bei diesen Patienten muss die Herzfrequenz speziell in den ersten 4 Therapiewochen kontrolliert werden. Der Konsum von Alkohol wird nicht empfohlen. Die Kombination mit Beta-Blockern, welche zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) ist nicht empfohlen. Die Kombination mit MAO-Hemmern ist nicht empfohlen. Aufgrund der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie, sollten vor allem ältere Patienten auf das erhöhte Sturzrisiko hingewiesen werden. 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. Antidiuretika. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Polyamid-Al-PVC-Blistersstreifen mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durch-drück-rücken 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.

