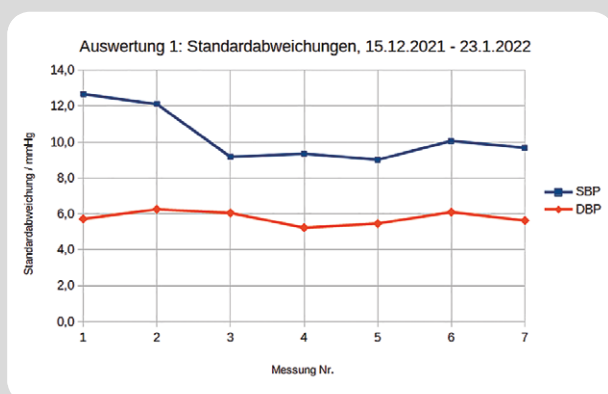


Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen



Die neuen Hypertonie-Guidelines 2023 der European Society of Hypertension: Was ist relevant?

Teil 2: Spezielle Patientengruppen

T. Weber, K. Hohenstein-Scheibenecker, S. Horn,
C. Koppelstätter, B. Pfaller-Eiwegger, S. Perl

Quo vadis, niBPM? Metrologische Optimierung der Heimblutdruckmessung

H. Burger

RUBRIKEN

ESH Clinical Update and News

Hypertension News-Screen

Nachruf Univ.-Prof. Dr. Magometschnigg

Pharma-News

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



www.hochdruckliga.at

www.kup.at/hypertonie

Indexed in EMBASE/Scopus



- 1 Editorial**
T. Weber
- 2 Die neuen Hypertonie-Guidelines 2023 der European Society of Hypertension: Was ist relevant?**
Teil 2: Spezielle Patientengruppen
T. Weber, K. Hohenstein-Scheibenecker, S. Horn, C. Koppelstätter, B. Pfaller-Eiwegger, S. Perl
- 11 Quo vadis, niBPM? Metrologische Optimierung der Heimblutdruckmessung**
H. Burger

Rubriken

ESH Clinical Update and News

- 21 Ambulantes 24-h-Blutdruckmonitoring – vom „stummen“ zum „flüsternden“ Hirnschaden**

Hypertension News-Screen

- 24 Effect of dietary sodium on blood pressure: A crossover trial**
Gupta DK, Lewis CE, Varady KA, et al. JAMA 2023; 330: 2258–66
F. C. Prischl
- 26 RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the KARDIA-1 randomized clinical trial**
Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. for the KARDIA-1 Study Group. JAMA 2024; 331: 740–9
S. Horn
- 28 Effect of Tai Chi vs aerobic exercise on blood pressure in patients with prehypertension**
Li X et al. JAMA Network Open 2024; 7: e2354937
C. Koppelstätter
- 29 Zilebesiran – an RNA interference therapeutic agent for hypertension**
Desai AS et al. N Engl J Med 2023; 389: 228–38
J. Auer

- 31 Nachruf Univ.-Prof. Dr. Magometschnigg**

- 32 Pharma-News**

- 16 Impressum**

Titelbild: Standardabweichungen der einzelnen Messungen in einer Messserie. Aus H. Burger, Quo vadis, niBPM? Metrologische Optimierung der Heimblutdruckmessung, Abb. 3, S. 12

Editorial Board 2024:

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. 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



Doz. Dr. Thomas Weber

Liebe Leserinnen und Leser!

Wie schon zuletzt angekündigt, finden Sie in diesem Heft den 2. Teil des Berichts über die neuen Guidelines zum Management des Bluthochdrucks der European Society of Hypertension. Dafür hat sich der Vorstand der ÖGH Unterstützung bei **Birgit Pfaller-Eiwegger** geholt, die sich auch im Alltag mit dem Thema der Schwangerschaftshypertonie und des assoziierten Langzeitriskos beschäftigt. Im übrigen geht es in diesem 2. Teil um Hypertonie in speziellen Situationen – also bei jungen und alten Menschen, bei Männern und Frauen, perioperativ, bei Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus – und um die rezent von der amerikanischen FDA für den Praxiseinsatz zugelassene renale Denervierung.

Herbert Burger hat sich mit der Optimierung der Heim-Blutdruckmessung aus messtechnischer Sicht beschäftigt.

Jörg Slany hat einen „ESH Clinical Update and News“-Artikel der ESH zum Thema „Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring – from silent to whispering brain damage“ redigiert. Auch wenn noch nicht ganz klar ist, wie man abnormale zirkadiane Blutdruckrhythmen und

Blutdruckschwankungen am besten beeinflussen kann, ist ihre Beziehung zu stummen und „flüsternden“ Gehirnschäden evident.

Im Hypertension News-Screen diskutieren **Friedrich C. Prischl** (Blutdruckeffekte des Natriums in der Nahrung), **Sabine Horn** (randomisierte Studie mit Zilebesiran), **Christian Koppelstätter** (Blutdruckeffekte von Tai Chi versus aerobem Training) und **Johann Auer** (Phase-1-Studie mit Zilebesiran) aktuelle Studien. Das doppelte Vorkommen von Zilebesiran, welches mittels RNA-Interferenz die hepatische Synthese von Angiotensinogen hemmt und den Blutdruck für 6 Monate senken kann, zeigt das besondere Interesse an dieser Methode.

Leider haben wir mit dem plötzlichen Ableben von **Dieter Magometschnigg**, der die Hypertensiologie in Österreich über viele Jahre geprägt hat, einen großen Verlust zu beklagen. Sie finden einen Nachruf auf „Mago“ im Heft auf S. 31.

Ich wünsche Ihnen wie immer eine spannende und anregende Lektüre!

Ihr
Thomas Weber

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

Die neuen Hypertonie-Guidelines 2023 der European Society of Hypertension: Was ist relevant?*)

Teil 2: Spezielle Patientengruppen

T. Weber¹, K. Hohenstein-Scheibenecker², S. Horn³, C. Koppelstätter⁴, B. Pfaller-Eiwegger⁵, S. Perl⁶

Kapitelübersicht

5. Hypertonie in verschiedenen demographischen Situationen
 - 5.1 Hypertonie bei jungen Erwachsenen
 - 5.2 Hypertonie bei älteren Personen
6. Spezielle geschlechtsspezifische Aspekte der Hypertonie
 - 6.1 Geschlechtsunterschiede bezüglich Epidemiologie, Pathophysiologie, Abklärung und Therapie
 - 6.2 Hormonersatztherapie, Behandlung der Infertilität und hormonelle Kontrazeption
 - 6.3 Hypertonie in der Schwangerschaft und *post partum*
 - 6.4 Langfristige Folgen bei Hypertonie in der Schwangerschaft
7. Perioperative Hypertonie
8. Hypertonie und Herzerkrankungen
 - 8.1 Hypertonie und koronare Herzerkrankung
 - 8.2 Hypertonie und Herzinsuffizienz
 - 8.3 Hypertonie und Vorhofflimmern
 - 8.4 Hypertonie und Herzklappenerkrankungen
9. Hypertonie und Diabetes mellitus
10. Hypertonie und Nierenerkrankungen
11. Interventionelle Blutdrucktherapie

■ 5. Hypertonie in verschiedenen demographischen Situationen

5.1 Hypertonie bei jungen Erwachsenen

Es gibt neue große longitudinale Studien, die den Zusammenhang zwischen erhöhtem BD und Mortalität bzw. nicht-tödlichen kardiovaskulären (CV) Ereignissen bei Menschen unter 40 Jahren untersuchen. Die „CARDIA-Studie“ hat eine Beobachtungszeit von 19 Jahren und zeigt ein zunehmendes CV-Risiko mit der Zunahme des BDs. Ein systolischer Druck > 140 mmHg resultierte in einem 8,4-fach erhöhten CV-Risiko.

ko. Dies wurde auch in anderen Studien bestätigt. Das erhöhte Risiko besteht bei Männern und Frauen und bei Erhöhung des systolischen und des diastolischen BDs. Eine Risikoerhöhung ergab sich auch bei der isolierten systolischen Hypertonie sowie bei der isolierten diastolischen Hypertonie.

Eine Metaanalyse von über 4,5 Millionen Personen im Alter zwischen 18 bis 45 Jahren, die einen Zeitraum von 15 Jahren untersuchte, zeigt ebenso einen klaren Zusammenhang zwischen Hypertonie und CV-Ereignissen. Keine Daten gibt es zu einer Reduktion des CV-Risikos durch BD-Senkung sowie für die Frage, ob gewisse antihypertensive Medikamentenklassen zu bevorzugen wären. Die Therapieempfehlungen, die ident sind mit den Empfehlungen bei Erwachsenen mittleren Alters, beruhen auf dem nachgewiesenen erhöhten CV-Risiko der BD-Erhöhung auch bei jungen Erwachsenen sowie auf Analogieschlüssen aus den Studien bei Erwachsenen mittleren Alters.

5.1.1 Sonderform: Isolierte systolische Hypertonie bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen

Isolierte systolische Hypertonie (systolischer Office-BD > 140 mmHg und diastolischer Office-BD < 90 mmHg) kommt nicht nur in höherem Alter vor, sondern auch bei meist männlichen Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Es handelt sich um einen Phänotyp mit heterogenem Hintergrund: Einerseits finden sich Personen mit normalem zentralen BD und erhöhter Pulsdruckamplifikation (meist schlanke Athleten ohne CV-Risikofaktoren; sog. „spurious systolic hypertension in the youth“), bei denen das Schlagvolumen erhöht ist. Andererseits finden sich Patienten mit Übergewicht, einer sitzenden Lebensweise, erhöhtem Salzkonsum und Nikotinkonsum, die auch schon eine erhöhte Gefäßsteifigkeit aufweisen. Beide Gruppen dürften ein unterschiedliches Risiko aufweisen und eine Bestimmung des zentralen BDs könnte diagnostisch weiterhelfen.

In jedem Fall ist wegen der Häufigkeit des Weißkittelphänomens eine Out-of-Office-BD-Messung erforderlich. Im Falle

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin II (Kardiologie, Intensivmedizin), Klinikum Wels-Grieskirchen, ²Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Medizinische Universität Wien, ³Abteilung für Innere Medizin, LKH Villach, ⁴Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Innsbruck, ⁵Klinische Abteilung für Innere Medizin 1, Universitätsklinikum St. Pölten-Lilienfeld (Standort St. Pölten), Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, ⁶Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas Weber, FESC, Kardiologische Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42, E-Mail: thomas.weber3@liwest.at
*) 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertension 2023; 41: 1874–2071.

Authors/Task Force Members: Giuseppe Mancia (Chairperson), Reinhold Kreutz (Co-Chair), Mattias Brunström, Michel Burnier, Guido Grassi, Andrzej Januszewicz, Maria Lorenza Muiesan, Konstantinos Tsioufis, Enrico Agabiti-Rosei, Engi Abd Elhady Algharably, Michel Azizi, Athanasios Benetos, Claudio Borghi, Jana Brguljan Hitij, Renata Cifkova, Antonio Coca, Veronique Cornelissen, Kennedy Cruickshank, Pedro G. Cunha, A.H. Jan Danser, Rosa Maria de Pinho, Christian Delles, Anna F. Dominiczak, Maria Dorobantu, Michalis Doumas, Mariella S. Fernandez-Alfonso, Jean-Michel Halimi, Zoltan Jara, Bojan Jelakovic, Jens Jordan, Tatiana Kuznetsova, Stephane Laurent, Dragan Lovic, Empar Lurbe, Felix Mahfoud, Athanasios Manolis, Marius Miglinas, Krzysztof Narkiewicz, Teemu Niiranen, Paolo Palatini, Gianfranco Parati, Atul Pathak, Alexandre Persu, Jorge Polonia, Josep Redon, Pantelis Sarafidis, Roland Schmieder, Bart Spronck, Stella Stabouli, George Stergiou, Stefano Taddei, Costas Thomopoulos, Maciej Tomaszewski, Philippe Van de Borne, Christoph Wanner, Thomas Weber, Bryan Williams, Zhen-Yu Zhang, Sverre E. Kjeldsen.

Teil 1: Messmethoden, Einteilung Risikoabschätzung inklusive Organschäden, Therapie wurde in J Hypertonie 2023; 27 (2): 20–8 publiziert.

Tabelle 16: Isolierte systolische Hypertonie bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen

	Empfehlungs- grad
Aufgrund der Häufigkeit eines ausgeprägten Weißkittelphänomens wird eine Out-of-Office-BD-Messung empfohlen.	I
Die Bestimmung des zentralen BDs kann erwogen werden, um Personen mit niedrigem Risiko („spurious systolic hypertension“) zu erkennen.	II
Ein engmaschiges Follow-up sowie Lebensstilmaßnahmen werden empfohlen.	I
Bei Personen mit hohem Out-of-Office-BD oder hohem zentralen BD kann eine antihypertensive Therapie erwogen werden, besonders wenn andere kardiovaskuläre Risikofaktoren oder HMOD vorliegen.	II

eines erhöhten zentralen BDs und erhöhter BD-Werte im ABDM / HBDM kann eine antihypertensive Behandlung erwogen werden. Lebensstilmaßnahmen sowie ein engmaschiges Follow-up sind jedenfalls empfehlenswert, da häufig in weiterer Folge eine systolisch-diastolische Hypertonie auftritt (Tabelle 16).

5.2 Hypertonie bei älteren Personen

Hypertonie ist in höherem Alter extrem häufig und es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und kardiovaskulären sowie renalen Ereignissen. Die häufigste Form ist die isolierte systolische Hypertonie, ein Pulsdruck > 65 mmHg zeigt vermehrte Gefäßsteifigkeit an und ist ein eigenständiger Risikomarker.

In den neuen Empfehlungen wird besonderer Wert auf die Erhebung der Funktionalität inkl. Kognition und Gebrechlichkeit („Frailty“) gelegt. Das Alter alleine bestimmt nicht den Ziel-BD, sondern es muss die Gesamtsituation des Patienten berücksichtigt werden (Tabelle 17).

6. Spezielle geschlechtsspezifische Aspekte der Hypertonie

6.1 Geschlechtsunterschiede bezüglich Epidemiologie, Pathophysiologie, Abklärung und Therapie

Bei Bluthochdruck gibt es, wie bei vielen anderen Krankheiten auch, Aspekte, die einerseits auf dem biologischen Geschlecht (*sex*) und andererseits auf dem sozialen Geschlecht (*gender*) basieren und einen wichtigen Einfluss auf die Pathophysiologie, Epidemiologie und das klinische Management haben. Im Jahr 2019 wurde die weltweite Prävalenz von Bluthochdruck bei Frauen mit 32 % und bei Männern mit 34 % beschrieben, wobei es allerdings erhebliche regionale Unterschiede gab. Der Hauptunterschied zwischen Männern und Frauen ist das spätere Einsetzen der Hypertonie bei Frauen. Die Prävalenz von Bluthochdruck nimmt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter zu, ist jedoch bei Frauen in der Prämenopause tendenziell niedriger als bei gleichaltrigen Männern, wobei sich ein deutlicher Anstieg bei Frauen nach der Menopause zeigt: Nach dem 65. Lebensjahr übersteigt die Prävalenz von Bluthochdruck bei Frauen die bei Männern.

Tabelle 17: Hypertonie bei älteren Personen

Empfehlung Hypertoniebehandlung	Empfehlungs- grad
65–79 Jahre	
Der empfohlene Grenzwert des Ordinations-BD, ab dem eine medikamentöse Therapie notwendig ist, beträgt 140/90 mmHg.	I
Das primäre BD-Ziel ist < 140/80 mmHg.	I
Wenn gut toleriert, kann ein systolischer BD von 130–139 mmHg angepeilt werden.	I
Empfehlung Hypertoniebehandlung 65–79 Jahre mit isolierter systolischer Hypertonie	
Das primäre BD-Ziel ist 140–150 mmHg systolisch.	I
Wenn gut toleriert, kann ein systolischer BD von 130–139 mmHg angepeilt werden – allerdings soll der diastolische BD nicht < 70 mmHg sinken.	II
In Studien bei Älteren mit ISH wurden hauptsächlich Kalziumkanalblocker und Thiazide untersucht. Andere Substanzklassen können je nach Komorbidität verwendet werden.	I
Bei älteren nicht-gebrechlichen Patienten sollte mit einer Zweifach-Kombination begonnen werden.	I
Empfehlung Hypertoniebehandlung ≥ 80 Jahre	
Der empfohlene Grenzwert des systolischen Ordinations-BDs, ab dem eine medikamentöse Therapie notwendig ist, beträgt 160 mmHg.	I
Ein niedrigerer Grenzwert zur Einleitung einer antihypertensiven Behandlung (systolisch 140–159 mmHg) kann überlegt werden.	II
Das BD-Ziel für den Ordinations-BD ist systolisch zwischen 140 und 150 mmHg.	I
Wenn gut toleriert, kann ein systolischer BD von 130–139 mmHg angepeilt werden – allerdings soll der diastolische BD nicht < 70 mmHg sinken.	II
Ergänzende Empfehlungen	
Ein Ordinations-BD bei behandelten Patienten < 120 mmHg systolisch und < 70 mmHg diastolisch sollte nicht angestrebt werden.	III
Bei Patienten mit schon anfangs diastolischem BD < 70 mmHg sollte ein erhöhter systolischer BD trotzdem gesenkt werden – allerdings mit Vorsicht.	II
Bei über 80 jährigen Menschen mit Orthostase oder bei ausgeprägter Gebrechlichkeit kann bei einem systolischen BD < 120 mmHg die Therapie reduziert werden.	II
Wenn die BD-Therapie gut vertragen wird, sollte nicht auf Grund von hohem Lebensalter die Therapie abgesetzt werden.	III
Bei älteren Menschen kann die Therapie mit niedrigen Dosen begonnen und langsam auftitriert werden.	II
Bei alten Patienten sollte systematisch nach Orthostase gefahndet werden und bei Vorliegen sollte dies zu einer Reduktion oder Absetzen von BD-Medikamenten führen.	I
Alte Menschen mit Hochdruck sollten immer im Hinblick auf den funktionellen und kognitiven Status sowie auf ihre Autonomie untersucht werden.	I
Bei reduzierter Funktionalität bzw. Autonomie oder /und Demenz sollten das BD-Ziel und die Therapie individualisiert werden.	I

Tabelle 18: Hypertonie und hormonelle Kontrazeption**Hormonelle Kontrazeption bei normotensiven Frauen mit geringem CV-Risiko**

Niedrig dosierte Östrogen-Gestagen-Kombinationen können unter regelmäßiger BD-Kontrolle (alle 3–6 Monate) verabreicht werden.

Hormonelle Kontrazeption bei Frauen mit Grad-1-Hypertonie mit geringem CV-Risiko

Niedrig dosierte Östrogen-Gestagen-Kombinationen können unter regelmäßiger BD-Kontrolle (alle 3–6 Monate) verabreicht werden, wenn keine andere Methode geeignet ist.

Hormonelle Kontrazeption bei Frauen mit höhergradiger Hypertonie, unkontrollierter Hypertonie oder erhöhtem CV-Risiko

Es sollten keine oralen östrogenhaltigen Verhütungsmittel verabreicht werden.

Das Absetzen oraler Östrogen-Gestagen-Kombinationen kann die BD-Kontrolle verbessern.

Allgemeine Hinweise

Kombinierte orale Kontrazeptiva werden bei Raucherinnen ab dem 35. Lebensjahr nicht empfohlen.

Reine Gestagenpillen haben keinen signifikanten Einfluss auf den BD, die Anwendung soll unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren erfolgen.

Daten der IDACO-Studie zeigten, dass das absolute CV-Risiko bei Frauen geringer ist als bei Männern, das Risiko für Frauen allerdings stärker als bei Männern mit höherem 24-h-BD und nächtlichem BD-Anstieg. Der Anteil potenziell vermeidbarer Ereignisse durch BD-Senkung kann daher bei Frauen größer sein, was eine umfassendere Implementierung von ABDM bei Frauen wünschenswert macht. In einer Metaanalyse zeigte sich ein erhöhtes Risiko für CV-Ereignisse in Zusammenhang mit höherem systolischen BD. Dies war bei Frauen schon in niedrigeren BD-Bereichen erkennbar als bei Männern, was darauf hindeutet, dass die Definition des optimalen systolischen BDs zwischen Männern und Frauen unterschiedlich sein könnte. Ob Frauen und Männer unterschiedlich von antihypertensiver Therapie profitieren und ob es für Männer und Frauen andere BD-Zielwerte gibt, kann aufgrund der teilweise widersprüchlichen Studien nicht beantwortet werden.

Insgesamt gibt es Hinweise, dass die BD-Kontrolle bei Patientinnen mit Bluthochdruck aufgrund geringerer Medikationsanzahl, höherer Nebenwirkungsrate (ACE-Hemmer-Husten, Beinödeme unter CCBs) und möglicherweise geringerer Adhärenz schlechter ist als bei männlichen Patienten.

Junge Frauen mit Östrogen-/Androgen-Ungleichgewicht und Erkrankungen wie polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS), vorzeitiger Ovarialinsuffizienz sowie Unfruchtbarkeit haben ein erhöhtes Risiko, eine Hypertonie zu entwickeln und auch ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen.

6.2 Hormonersatztherapie, Behandlung der Infertilität und hormonelle Kontrazeption

Eine hormonelle Kontrazeption ist mit einem erhöhten Risiko von thromboembolischen Ereignissen verknüpft, kann den systolischen und/oder diastolischen BD bis zu 5 mmHg erhöhen und die Entwicklung einer Hypertonie begünstigen. Neueren Daten zufolge besteht hier allerdings ein Unterschied in der hormonellen Zusammensetzung und Verabreichungsform (Tabelle 18).

Tabelle 19: Klassifikation hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen**Chronischer Bluthochdruck (vorbestehend) in der Schwangerschaft**

Bluthochdruck vor der 20. Schwangerschaftswoche bestehend, länger als 6 Wochen nach der Geburt anhaltend

1. Primäre Hypertonie
2. Sekundäre Hypertonie
3. Weißkittel-Hypertonie
4. Maskierte Hypertonie

**Hypertensive Schwangerschaftserkrankung
Schwangerschaftshypertonie – Gestationshypertonie**

Bluthochdruck entwickelt sich nach der 20. Schwangerschaftswoche und verschwindet normalerweise innerhalb von 6 Wochen nach der Geburt.

Transiente hypertensive Schwangerschaftserkrankung

Erhöhter BD, der sich über mehrere Stunden normalisiert; ist mit einem 40 %igen Risiko für die Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung oder Präeklampsie verbunden; daher ist eine sorgfältige Nachsorge erforderlich.

Präeklampsie

Hypertensive Schwangerschaftserkrankung, die mit einer oder mehreren der folgenden neu aufgetretenen Endorganschäden ab der 20. Schwangerschaftswoche einhergeht:

- Proteinurie (Urin-Albumin-Ausscheidung im 24-Stunden-Harn > 0,3 g/Tag oder UACR im Spontanharn > 30 mg/mmol [0,3 mg/mg]) ODER andere Organfunktionsstörungen:
- Akute Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin $\geq$ 1,0 mg/dL)
- Leberbeteiligung (erhöhte Transaminasen > 40 U/l; mit oder ohne Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder epigastrische Bauchschmerzen)
- Neurologische Komplikationen (z. B. anhaltende visuelle Skotomata, veränderter mentaler Status, Schlaganfall, Klonus, starke Kopfschmerzen, Eklampsie)
- Hämatologische Veränderungen (Thrombozytenzahl < 150.000/ml, DIC, Hämolyse)
- Uteroplazentare Dysfunktion

Chronischer Bluthochdruck mit aufgepropfter Präeklampsie

Chronischer Bluthochdruck mit einem der oben genannten Endorganschäden oder einem weiteren Anstieg des BDs bei neu aufgetretener Proteinurie. 25 % der Frauen mit vorbestehender Hypertonie entwickeln eine Präeklampsie.

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen – Zuordnung

Falls Bluthochdruck nach der 20. Schwangerschaftswoche erstmals festgestellt wird, ist eine erneute Beurteilung 42 Tage nach der Geburt oder später erforderlich.

Wenn die Patientin dann normoton ist, sollte die Diagnose „Gestationshypertonie“ gestellt werden. Wenn der Bluthochdruck hingegen anhält, dann besteht eine chronische Hypertonie.

Obwohl Östrogene bei prämenopausalen Frauen eine schützende Rolle spielen, hat die Verabreichung von exogenen Östrogenen bei Frauen in den Wechseljahren keine Wirkung auf den BD und keinen Einfluss auf das CV-Risiko. Eine postmenopausale Hormonersatztherapie hat nach neuesten Daten keinen sicheren negativen Einfluss auf den BD. Eine invasive Reproduktionstherapie erhöht das Risiko einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, Präeklampsie bzw. eine Kombination aus beidem um über 50 %.

6.3 Hypertonie in der Schwangerschaft und post partum

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen betreffen fast 10 % der Schwangerschaften weltweit und sind die Hauptursache für mütterliche, fetale oder neonatale Morbidität und Mortalität. Zu den maternalen Risiken gehören: Plazentalösung, Schlaganfall, Lungenödem, thromboembolische Ereignisse, Multiorganversagen und disseminierte intravaskuläre Gerinnung. Bei den fetalen Risiken sind die intrauterine Wachstums-

verzögerung (25 % der Fälle von Präeklampsie), Frühgeburt (27 % der Fälle von Präeklampsie) und intrauteriner Tod (4 % der Fälle von Präeklampsie) die häufigsten.

Die Definition und Klassifizierung von Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft basiert auf den Office-BD-Werten systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg und sind in Tabelle 19 zusammengefasst. Die hypertensive Schwangerschaftserkrankung wird als „mild“ (140–159/90–109 mm Hg) oder „schwer“ ($\geq 160/110$ mm Hg) bezeichnet.

Blutdruckmessung in der Schwangerschaft

Der BD sollte im Sitzen (oder in linker Seitenlage, besonders während der Wehen) mit der manuellen Auskultationsmethode gemessen werden, da sie der Goldstandard für die BD-Messung in der Schwangerschaft ist. Automatisierte Geräte, die nicht speziell für Schwangere validiert sind, tendieren dazu, den BD zu niedrig aufzuzeichnen und sind bei schwerer Präeklampsie unzuverlässig und daher zu meiden.

ABDM ist hilfreich, um eine Weißkittelhypertonie zu diagnostizieren und bei der Behandlung von Hochrisiko-Schwangeren mit diabetischer oder hypertensiver Nephropathie. HBDM kann alternativ bzw. ergänzend zur Office-Messung bei allen Formen der Hypertonie in der Schwangerschaft sinnvoll sein.

Laboruntersuchungen bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen

Folgende Laboruntersuchungen werden empfohlen: Blutbild, Hämatokrit, Leberenzyme, Serumkreatinin und Serumharnsäure, Urinanalyse/Proteinurie sollten untersucht werden, um eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung zu detektieren. Bei positivem Dipstick-Test von mindestens 1+ sollte der Albumin-Kreatinin-Quotient im Spontanharn untersucht werden und bei einem Wert >30 mg/g Krea sollte eine weitere Abklärung durchgeführt werden, inklusive Ultraschall der Nieren und ein geburtshilflicher Doppler-Ultraschall.

Lebensstilinterventionen

Nichtmedikamentöse Maßnahmen wie regelmäßige Bewegung (drei- bis viermal pro Woche für 30–60 Minuten) werden bei schwangeren Frauen empfohlen, um das ideale Körpergewicht aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus kann eine Kalziumgabe in einer Dosis von mindestens 1 g/Tag in Betracht gezogen werden, um das Präeklampsie-Risiko zu verringern. Eine generelle Salzbeschränkung ist nicht empfohlen, Frauen mit vorbestehender Hypertonie sollten aber weiterhin eine salzärmere Ernährung fortsetzen.

Management hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen

Bei bekannter chronischer Hypertonie muß bei Bekanntwerden der Schwangerschaft während des ersten Trimesters der RAS-Blocker unverzüglich abgesetzt und die antihypertensive Medikation umgestellt werden. Die Entscheidung für oder gegen eine antihypertensive Behandlung während des ersten und frühen zweiten Trimesters (fetale Organogenese) muss individuell getroffen werden: auf der Grundlage der (unbehandelten) BD-Werte vor der Schwangerschaft, der BD-Werte unter Behandlung in der Frühschwangerschaft, dem Vorhandensein von HMOD und der BD-Werte nach einem potenziel-

Tabelle 20: Therapie der Hypertonie in der Schwangerschaft

	Empfehlungsgrad
Bei Office-BD systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg in der Schwangerschaft wird eine medikamentöse Therapie empfohlen.	I
Office-Zielwerte $< 140/90$ mmHg in der Schwangerschaft sind anzustreben.	I
Keine Absenkung des diastolischen BD < 80 mmHg.	III
Labetalol und α -Methyldopa sind die BD-Senker der ersten Wahl bei Bluthochdruck in der Schwangerschaft. Alternative: Nifedipin retard.	I
Start mit Monotherapie, Dosiserhöhung vor Kombinationstherapie. Die Kombination der drei genannten Wirkstoffe Labetalol, α -Methyldopa, Nifedipin ist bei Nicht-Erreichen des BD-Ziels unter Monotherapie sinnvoll.	II
ACE-Hemmer, ARBs oder direkte Renin-Inhibitoren sind während der Schwangerschaft nicht empfohlen.	III
Aspirin (100–150 mg, vor dem Schlafengehen, SSW 11–35) soll bei schwangeren Frauen mit mittlerem und hohem Präeklampsierisiko verabreicht werden.	I
Office-BD-Werte $\geq 160/110$ mmHg bei einer schwangeren Frau erfordern eine sofortige Krankenhausweisung.	I
Bei Präeklampsie mit schweren Symptomen sollte Magnesiumsulfat ohne Verzögerung verabreicht werden.	I
HBDM kann für neu aufgetretene Hypertonie bei Frauen mit Risiko für Präeklampsie ohne vorbestehenden Bluthochdruck eine sinnvolle Alternative zur Office-BD-Messung sein.	II
HBDM kann zur Erzielung einer BD-Kontrolle bei Frauen mit Schwangerschaftshypertonie oder chronischer Hypertonie sinnvoll sein.	II

len Versuch des Absetzens der antihypertensiven Behandlung in ausgewählten Fällen.

Bei vorbestehender Hypertonie, die medikamentös behandelt wird, ist aufgrund des physiologischen BD-Abfalls während des frühen 2. Trimenons eine gute Überwachung und gegebenenfalls die Pausierung der Medikation erforderlich, falls die BD-Werte $< 130/80$ mmHg absinken.

Auf Basis einer geänderten Datenlage im Vergleich zu den Empfehlungen 2018 sollte eine antihypertensive Behandlung bei einem Office-BD $> 140/90$ mmHg in jedem Schwangerschaftsstadium begonnen werden, die Senkung des diastolischen BD < 80 mmHg sollte vermieden werden. Labetalol und Alpha-Methyldopa sind die Mittel der ersten Wahl zur BD-Kontrolle bei Frauen mit vorbestehender Hypertonie. Eine Alternative ist Nifedipin mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (retard/ extended-release) (Tabelle 20).

Prävention von Präeklampsie

Frauen mit hohem oder moderatem Präeklampsierisiko sollten täglich (vor dem Schlafengehen) 100–150 mg Aspirin einnehmen, idealerweise von der 11. bis zur 36. Schwangerschaftswoche.

Hohes Präeklampsierisiko:

- 1. Präeklampsie/ hypertensive Schwangerschaftserkrankung in einer vorigen Schwangerschaft
- 2. Chronischer Bluthochdruck
- 3. Chronische Nierenerkrankung
- 4. Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
- 5. Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses oder Antiphospholipid-Syndrom
- 6. Assistierte Reproduktionstherapie vor der aktuellen Schwangerschaft

Moderates Präeklampsierisiko, wenn zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren bestehen:

- 1. Nulliparität
- 2. Alter 40 Jahre oder älter
- 3. Schwangerschaftsintervall von mehr als 10 Jahren
- 4. BMI von 35 kg/m² oder mehr beim ersten Besuch
- 5. Familienanamnese Präeklampsie
- 6. Mehrlingsschwangerschaft

Präeklampsie

Frauen mit Präeklampsie sollten bei der Erstdiagnose hospitalisiert und überwacht werden. Insbesondere beim Auftreten einer Präeklampsie nach der 37. SSW oder bei anhaltend hohen BD-Werten ist die Geburtseinleitung notwendig. Das Management des Bluthochdrucks unterscheidet sich nicht von den anderen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Bei Präeklampsie mit schweren Merkmalen (schwere Hypertonie mit oder ohne Proteinurie, jede Hypertonie mit neurologischer, hämatologischer oder kardiovaskulärer Komplikation, Leberfunktionsstörung oder Nierenfunktionsstörung) sollte eine MgSO₄-Gabe evaluiert und je nach Indikation und Kontraindikation verabreicht werden. Die Infusion von MgSO₄ 24 Stunden nach der Geburt erscheint aus präventiven Gründen sinnvoll und bleibt die Behandlung der Wahl bei Eklampsie. Bei schwerer Hypertonie ist die Hospitalisierung unbedingt nötig, um den BD langsam < 160/105 mmHg zu senken. Dazu ist häufig die i.v.-Gabe von Labetalol oder Urapidil erforderlich.

Tabelle 21: Empfehlung perioperative Hypertonie

	Empfehlungs- grad
Bei neu diagnostizierter Hypertonie sollte vor einer geplanten OP nach HMOD (EKG, Nierenfunktion, Herzinsuffizienz) gesucht und das CV-Risiko abgeschätzt werden.	I
Eine bestehende antihypertensive Therapie sollte bei den meisten Patienten weitergeführt werden. Perioperativ sind starke Schwankungen zu vermeiden.	I
Bei ausgewählten Patienten vor nicht-kardiochirurgischen Eingriffen kann eine vorübergehende Pause von RAS-Blockern und Diuretika erwogen werden.	II
Abruptes Absetzen von Betablockern oder zentral wirksamen Medikamenten ist potentiell schädlich und wird nicht empfohlen.	III
Nicht-kardiochirurgische Eingriffe sollten bei Patienten mit Grad 1 oder 2 Hypertonie nicht routinemäßig verschoben werden.	III

Hypertonie *post partum* und in der Stillphase

Auch bei einer normotensiven Schwangerschaft ist eine kurzfristige BD-Erhöhung in den ersten Tagen *post partum* nicht ungewöhnlich. Bei einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung normalisiert sich der BD meist innerhalb von 6 Wochen. Im Wochenbett können alle Antihypertensiva, die während der Schwangerschaft verwendet wurden, weiter eingenommen werden. Alpha-Methyldopa ist allerdings wegen des Risikos einer postpartalen Depression nur mit Vorsicht zu verwenden. ACE-Hemmer sollten nur bei speziellen nephrologischen Indikationen verwendet werden.

Alle Antihypertensiva können auch in der Muttermilch nachgewiesen werden, meist aber in sehr geringen Konzentrationen. Nifedipin und Verapamil werden als kompatibel mit dem Stillen angesehen, ACE-Hemmer können bei entsprechender mütterlicher Indikation ebenfalls angewendet werden. Diuretika sind nicht kontraindiziert, können aber zu verminderter Milchproduktion führen.

6.4 Langfristige Folgen bei Hypertonie in der Schwangerschaft

Das Auftreten einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung ist mit einem erhöhten Risiko einer erneuten hypertensiven Schwangerschaftserkrankung bei weiteren Schwangerschaften verbunden. Weiters erhöht eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung das Risiko, eine anhaltenden Hypertonie zu entwickeln, sowie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse. Dies gilt insbesondere für eine schwerer verlaufende Präeklampsie.

■ 7. Perioperative Hypertonie (Tabelle 21)

Hypertension im perioperativen Setting ist sehr häufig und tritt auch bei Patienten auf, bei denen bisher keine Hypertonie diagnostiziert wurde. Operationsassoziierte Komplikationen wie Blutungen können durch sehr hohe BD-Werte ausgelöst werden.

Eine exakte BD-Messung vor der OP ist wichtig. Geplante Operationen sollten bei BD-Werten über 180/110 mmHg (Hypertonie Grad 3) verschoben werden. Um einen Weißkit-tel-Hochdruck – der durch den Stress vor einer OP begünstigt wird – ausschließen zu können, sind gelegentlich ambulante Messungen bzw. 24 Stunden-ABDM notwendig.

Auch wenn keine Studien dazu vorliegen, sollte bis zum OP-Tag eine regelmäßige Einnahme der BD-Medikamente erfolgen. Ein abruptes Absetzen kann zu einer Rebound-Hypertonie oder Reflextachykardie führen.

Eine intraoperative Hypertonie kann durch Volumenschwan-kungen und sympathische Aktivierung entstehen – allerdings können auch Hypotonien durch Vasodilatation und Volumen-mangel auftreten. Beides hat einen ungünstigen Effekt auf peri-operative Komplikationen, vor allem bei alten Patienten. Post-operativ sollten orale Betablocker, sobald Schlucken möglich ist, wieder begonnen werden. Diuretika und RAS-Hemmer können nach Erfassung des Volumenstatus innerhalb von 48 Stunden wieder begonnen werden.

Tabelle 22: Hypertonie und koronare Herzerkrankung

	Empfehlungs- grad
Zur Vorbeugung einer KHK können alle gängigen Antihypertensiva-Klassen verwendet werden.	I
Bei Vorliegen einer KHK sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie schon bei hoch-normalem (Office-) BD ($\geq 130 / \geq 80$ mmHg) begonnen werden.	I
Bei Vorliegen einer KHK sollten ACE-Hemmer (ARBs bei Intoleranz) und BB Teil der antihypertensiven Therapie sein.	I
Bei Hypertonie, KHK und Angina pectoris sind BB, Dihydropyridin-CCBs und Nicht-Dihydropyridin-CCBs besonders nützlich.	I
Ein sekundäres Therapieziel ist die Reduktion der Herzfrequenz auf einen Bereich zwischen 60 und 80 Schläge pro Minute, idealerweise durch BB oder Nicht-Dihydropyridin-CCBs.	I
BB sollten nicht mit Nicht-Dihydropyridin-CCBs (Verapamil, Diltiazem) kombiniert werden.	III
Bei sehr langsamer Herzfrequenz ($< 50/\text{min}$) sollte eine Behandlung mit BB oder Nicht-Dihydropyridin CCBs nicht begonnen werden.	III
Hypertonie und Linkshypertrophie sind häufig mit myokardialer Ischämie ohne Koronarobstruktion (INOCA) assoziiert. Eine Therapie mit RAS-Hemmern, BB und CCBs kann dabei verwendet werden.	II

Tabelle 23: Hypertonie und Herzinsuffizienz

	Empfehlungs- grad
Zur Vorbeugung einer HI können alle gängigen Antihypertensiva-Klassen verwendet werden	II
HFrEF	
Bei Patienten mit HFrEF und Hypertonie besteht die Standardtherapie aus ACE-Hemmern/ARBs (bei Intoleranz) / ARNI, Betablockern, MRAs und SGLT-2-Hemmern.	I
Falls die Hypertonie trotz maximal dosierter Standardtherapie (s.o.) weiterhin nicht kontrolliert ist ($> 130/80$ mmHg), auch nach Hinzugabe eines Diuretikums zur Volumskontrolle, kann ein DHP-CCB dazugegeben werden.	I
Der Einsatz von Non-DHP-CCBs (Verapamil, Diltiazem) wird aufgrund ihrer negativen inotropen Effekte bei HFrEF nicht empfohlen.	III
HFpEF	
Zur antihypertensiven Therapie bei HFpEF können alle gängigen Antihypertensiva-Klassen verwendet werden.	I
SGLT-2-Hemmer sind unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes bei HFpEF empfohlen.	I
Ein Ersatz eines ACE-I durch einen ARNI kann bei HFpEF erwogen werden, insbesondere im unteren Bereich der EF.	II
Der Einsatz eines MRAs kann bei HFpEF unabhängig vom Vorliegen einer resistenten Hypertonie erwogen werden, insbesondere im unteren Bereich der EF.	II

■ 8. Hypertonie und Herzerkrankungen

8.1 Koronare Herzerkrankung

Hypertonie ist einer der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskulärer Erkrankungen und etwa für 25% der Myokardinfarkte mitverantwortlich. Eine frühzeitige BD-Senkung senkt bei bestehender KHK das Risiko für CV-Ereignisse erheblich, sodass eine Therapie bereits bei hoch-normalen (Office-) BD-Werten ($\geq 130 / \geq 80$ mmHg) empfohlen wird. Vorzugsweise ist eine Therapie mit ACE-Hemmern oder ARBs bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit plus Betablocker (BB) empfohlen, da diese einen Benefit auf das kardiovaskuläre Outcome zeigen. Bei symptomatischen Patienten kann zusätzlich ein Dihydropyridin-Kalziumantagonist (CCB) eingesetzt werden. Es gelten die üblichen BD-Ziele, zusätzliches Therapieziel ist aber eine Herzfrequenz zwischen 60 und 80 Schlägen pro Minute (Tabelle 22).

8.2 Herzinsuffizienz (Tab. 23)

In rezenten Untersuchungen wurde gezeigt, dass das Herzinsuffizienzrisiko durch Therapie der arteriellen Hypertonie um bis zu 50 % reduziert werden kann. Hierfür können alle üblichen Antihypertensiva-Klassen eingesetzt werden, SGLT-2-Hemmer sollten in der Prävention der Herzinsuffizienz bei bestehendem Typ-2-Diabetes genutzt werden.

Bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (HFrEF) soll die Etablierung der Therapie im Sinne der 4 Säulen der Herzinsuffizienztherapie erfolgen. Dazu zählen ACE/ARB oder ARNI, BB, MRA und SGLT-2-Hemmer. Bei trotz optimal dosierter Therapie mit den 4 Standard-Medikamenten bestehenden hypertensiven BD-Werten

($> 130/80$ mmHg) werden zusätzlich, vor allem bei Zeichen der Überwässerung, Diuretika eingesetzt, oder auch DHP-Kalziumantagonisten. Nicht-DHP-Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem) werden aufgrund ihrer negativen inotropen Effekte nicht empfohlen.

Eine Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (HFpEF) besteht in etwa der Hälfte der Herzinsuffizienzpatienten und geht fast immer mit einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie einher. Die Therapie des arteriellen BDs soll hier nach dem gängigen Schema und den primär empfohlenen Substanzklassen durchgeführt werden, das BD-Ziel ist systolisch 130 mmHg. SGLT-2-Hemmer sollten aufgrund positiver Endpunktstudien unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes eingesetzt werden. Bei unzureichender Zielwerterreichung soll auch die Einleitung eines ARNI oder MRA angedacht werden.

8.3 Vorhofflimmerarrhythmie (Tab. 24)

Für eine adäquate BD-Messung müssen bei Vorliegen einer VHFA auf jeden Fall Mehrfachmessungen erfolgen, da eine hohe Variabilität besteht (Minimum 3 Office-Messungen), diese können auch mit einem automatischen Device durchgeführt werden. In einer Metaanalyse konnte für automatisierte BD-Messgeräte eine ausreichende Mess-Genauigkeit nachgewiesen werden. Interessant ist auch die Option zur Detektion von VHFA, die manche automatischen Oberarm-Geräte bieten und die eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. In der Zukunft erlauben möglicherweise „Wearables“ und „Cuffless-Devices“ eine frühere Diagnose einer VHFA.

Tabelle 24: Hypertonie und Vorhofflimmern

	Empfehlungs- grad
Zur Vorbeugung von erstmaligem oder rezidivierendem Vorhofflimmern können bei Hypertonie alle gängigen Antihypertensiva-Klassen verwendet werden.	I
Die BD-Messung bei Vorhofflimmern erfordert zumindest 3 auskultatorische Messungen.	I
Auch automatische oszillatorische BD-Messgeräte können verwendet werden.	II
Betablocker sind die bevorzugten Medikamente zur Herzfrequenzkontrolle bei Vorhofflimmern. Die Ziel-Ruheherzfrequenz sollte < 110/min liegen, ideal < 80/min, insbesondere bei symptomatischen Patienten.	I
Digoxin kann die Herzfrequenzkontrolle in Kombination mit Betablockern verbessern.	II
Betablocker sollten üblicherweise nicht mit Nicht-Dihydropyridin-CCBs (Verapamil, Diltiazem) kombiniert werden.	III
Bei der Einleitung einer oralen Antikoagulation sollte der systolische BD idealerweise < 160 mm Hg liegen. Ansonsten sollte der BD-Senkung Priorität gegeben werden, um eine intrakranielle Blutung zu verhindern.	I
Bei hypertensiven Patienten unter oraler Antikoagulation gelten dieselben BD-Ziele wie in der Allgemeinbevölkerung.	I
Non-DHP-CCBs sollten zur Frequenzkontrolle mit Vorsicht angewendet werden, weil sie mit einigen oralen Antikoagulantien interferieren können und dadurch das Blutungsrisiko steigern können.	III

Vor allem bei Patienten mit hoch-normalem BD, linksventrikulärer Hypertrophie und Vergrößerung des linken Atriums soll regelmäßig auf das Vorliegen einer VHFA untersucht werden. Die Einleitung einer antihypertensiven Therapie wird empfohlen, um das Risiko des Auftretens einer VHFA zu verringern. Dazu können die antihypertensiven Standard-Medikamente eingesetzt werden, der Ziel-BD entspricht dem der allgemeinen Empfehlung.

Zur Frequenzkontrolle werden vorzugsweise Betablocker empfohlen, die Herzfrequenz soll hier zumindest unter 110/Minute erreichen, Zielfrequenz wäre 80/Minute. Bei fehlender Frequenzkontrolle ist die Einleitung von Digoxin anzudenken, eine Kombination aus BB und Non-DHP-CCBs wird nicht empfohlen.

Die orale Antikoagulation kann bei VHFA bereits angedacht werden, wenn lediglich Hypertonie als weiterer Risikofaktor vorliegt (CHA₂DS₂-VASc-Score 1 bei Männern, 2 bei Frauen). Der systolische BD soll idealerweise zum Zeitpunkt der Einleitung der oralen Antikoagulation unter 160 mmHg liegen.

8.4 Herzklappenerkrankungen

Bei Patienten mit Aortenstenose und Aorteninsuffizienz gelten die generellen Therapie- und BD-Ziel-Empfehlungen; bei hochgradiger Aortenstenose ist speziell bei anamnestisch aufgetretener Synkope auf eine vorsichtige schrittweise BD-Senkung zu achten.

Tabelle 25: Hypertonie und Diabetes mellitus

	Empfehlungs- grad
Die Blutsdrucksituation sollte bei allen Menschen mit Diabetes mellitus regelmäßig überprüft werden. Hypertonie ist eine sehr häufige Komorbidität bei Diabetes mellitus und erhöht die kardiovaskuläre und renale Morbidität und die Mortalität.	I
Nächtliche Hypertonie und Non-Dipping sind bei Typ-2-Diabetes sehr häufig und sollten mittels HBDM oder ABDM überprüft werden.	I
Antihypertensive Therapie ist bei Typ-2-Diabetes zum Schutz gegen mikro- und makrovaskuläre Komplikationen empfohlen.	I
Schwellenwert zur Einleitung von Lebensstilmaßnahmen und medikamentöser antihypertensiver Therapie ist bei Typ-2-Diabetes ein Office-Blutdruck ≥ 140 mmHg systolisch und ≥ 90 mmHg diastolisch.	I
Medikamentöse therapeutische Strategien sind bei Typ-2-Diabetes dieselben wie ohne Typ-2-Diabetes.	I
Das primäre Therapieziel ist ein Office-Blutdruck < 130/80 mmHg.	I
SGLT-2-Hemmer sind bei Typ-2-Diabetes zur Reduktion kardialer und renaler Ereignisse empfohlen.	I
Der nicht-steroidale MRA Finerenon kann bei diabetischer Nierenerkrankung und mäßiger bis schwerer Albuminurie wegen seiner reno- und kardioprotektiven Wirkungen verwendet werden.	I
Zum Benefit einer Kombination von SGLT-2-Hemmern und Finerenon gibt es nur begrenzte Daten.	II

Bei hochgradiger Aorteninsuffizienz konnte in einer älteren Studie gezeigt werden, dass eine Therapie mit Nifedipin den Zeitpunkt der Notwendigkeit einer chirurgischen Sanierung verzögert. Eine Nachlastsenkung mit RAS-Hemmern könnte vermutlich einen ähnlichen Effekt aufweisen. Zu beachten ist, dass bei schwerer Aorteninsuffizienz eine BD-Erhöhung durch das erhöhte Schlagvolumen besteht.

Interessant ist, dass in einer großen britischen Populationsstudie eine BD-Erhöhung auch mit einem erhöhten Risiko einer Mitralinsuffizienz assoziiert ist.

■ 9. Hypertonie und Diabetes mellitus

Hypertonie ist eine häufige Komorbidität (etwa 15 %, oft schon als Ausdruck einer Nephropathie) bei Typ-1-Diabetes und eine sehr häufige Komorbidität (deutlich > 50 %) bei Typ-2-Diabetes. Bei Typ-2-Diabetes bestehen einige gemeinsame kausale Verbindungen zwischen Hypertonie und Diabetes, u.a. das sympathische Nervensystem, Insulinresistenz und erhöhte Gefäßsteifigkeit betreffend. Typische Charakteristika von Hypertonie bei Typ-2-Diabetes umfassen eine stärkere Erhöhung des systolischen BDs und Pulsdrucks, höhere BD-Variabilität, Non-Dipping, erhöhte Salz-Sensitivität, eine Hyperkaliämie-Neigung, vermehrte orthostatische Hypotonie, vermehrtes Auftreten von maskierter Hypertonie und resistenter Hypertonie und letztlich ein besonders hohes CV-Risiko (Ausnahme: gute Stoffwechsel- und BD-Kontrolle, Diabetes-Dauer < 10

Jahre, kein HMOD oder manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankung). Daraus resultiert die Notwendigkeit einer konsequenten Therapie, die Lebensstilmaßnahmen (Gewichtsreduktion!) und Antihypertensiva umfasst. Schwellen- und Zielwerte für die medikamentöse Therapie sowie therapeutische Strategien unterscheiden sich nicht von der Allgemeinbevölkerung (Tabelle 25).

■ 10. Hypertonie und Nierenerkrankungen

Arterielle Hypertonie ist neben Diabetes mellitus der stärkste unabhängige Risikofaktor für das Entstehen einer chronischen Nierenkrankheit bzw. für die Progression einer chronischen Nierenkrankheit zum terminalen Nierenversagen.

Zur Diagnose einer Nierenfunktionsstörung ist die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate auf Basis des Kreatininwertes (idealerweise unter Verwendung der CKD-EPI-Formel) empfohlen. Zur Einschätzung der Nierenfunktionsstörung durch arterielle Hypertonie sollte zusätzlich immer die Eiweißausscheidung im Harn, idealerweise als Ratio Albumin/Kreatinin aus dem Spontanharn (Morgenharn wird hier empfohlen) bestimmt werden. In Kombination dieser zwei Parameter kann sowohl das Risiko einer Progression einer chronischen Nierenkrankheit als auch ein gesteigertes CV-Risiko eingeschätzt werden. Dies sollte im Rahmen der initialen Evaluation einer arteriellen Hypertonie durchgeführt werden, mit jährlichen Verlaufskontrollen.

Erhöhter BD führt in der Niere zu einer gesteigerten Natriumsensitivität, Natrium/Wasserretention als auch einer verstärkten Aktivierung des RAS, sowie des sympathischen Nervensystems. Zusätzlich können ein sekundärer Hyperparathyreoidismus als auch ein gesteigerter Kalziumphosphat-Spiegel die arterielle Gefäßsteifigkeit erhöhen.

Hinsichtlich der Zielwerte gab es über die letzten Jahre regelmäßig Anpassungen, rezent konnte gezeigt werden, dass ein durchschnittlicher BD > 130/90 mmHg mit einem höheren Risiko an CV-Erkrankungen als auch chronischer Nierenkrankheit einhergeht. Sowohl in der MDRD-, als auch in der AASK-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Senkung des BDs zu keiner signifikanten Verschlechterung der eGFR führt, bei Patienten mit einer Eiweißausscheidung über 1 g/Tag jedoch ein deutlicher Benefit mit intensivierter BD-Senkung gegeben ist.

Im Stadium I bis III einer chronischen Nierenkrankheit sollten primär die Substanzklassen der RAS-Blockade, CCBs und Thiazide/thiazidartige Diuretika verwendet werden. Sollten zusätzliche Substanzklassen zur Einstellung nötig sein, wird vorzugsweise ein Mineralkortikoidrezeptorantagonist (MRA) empfohlen, außerdem können Betablocker, Alphablocker, zentral wirksame Antihypertensiva und neue MRAs verwendet werden. Im Stadium IV und V wird bereits am Beginn ein Schleifendiuretikum dem Thiazid-/thiazidartigen Diuretikum vorgezogen, anstelle des MRA wird vorzugsweise Chlorthalidon empfohlen. Im Gespräch ist in den letzten Jahren auch die Auswirkung der SGLT-2-Inhibitoren, als auch der selektiven MRAs (aktuell in Österreich Finerenon), welche zwar nur eine geringe zusätzlich BD-Senkung bewirken, jedoch einen organprotektiven Effekt auf die Nieren aufweisen (Tabelle 26).

Tabelle 26: Hypertonie und Nierenerkrankungen

	Empfehlungsgrad
Der BD sollte in allen Stadien einer chronischen Nierenkrankheit monitorisiert werden (aufgrund der Tatsache, dass die arterielle Hypertonie die zweithäufigste Ursache für das Erreichen von Nierenversagen darstellt).	I
Non-Dipping oder erhöhter Nacht-BD finden sich häufig bei chronischer Nierenkrankheit und sollten mittels 24-Stunden-BD-Messungen und/oder Heim-BD-Messungen kontrolliert werden.	I
Sowohl bei diabetischen als auch bei nicht-diabetischen Patienten mit chronischer Nierenkrankheit verlangsamt die BD-Senkung den weiteren Verlust der Nierenfunktion und reduziert das Risiko einer Dialysepflichtigkeit sowie CV-Ereignisse.	I
Sofortige Lebensstilintervention als auch Verwendung von antihypertensiven Medikamenten sind bei chronischer Nierenkrankheit empfohlen, wenn der (Office-) BD $\geq 140/90$ mmHg liegt.	I
Bei chronischer Nierenkrankheit ist das primäre Ziel, den (Office-) BD $\leq 140/90$ mmHg zu senken.	I
Bei den meisten Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (jüngere Patienten, Albumin/Kreatinin-Ratio ≥ 300 mg/g sowie hohem kardiovaskulären Risiko) sollte der (Office-) BD $< 130/80$ mmHg gesenkt werden.	II
Bei nierentransplantierten Patienten mit arterieller Hypertonie sollten (Office-) BD-Werte $< 130/80$ mmHg angestrebt werden.	II
Bei chronischer Nierenkrankheit, unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie, sollte der BD <u>nicht</u> $< 120/70$ mmHg gesenkt werden.	III
Die Verwendung eines ACE-Hemmers oder ARBs bis zur maximal tolerierten Dosis wird bei chronischer Nierenkrankheit und moderater Eiweißausscheidung (30–300mg/g) bzw. hoher Eiweißausscheidung (> 300 mg/g) empfohlen.	I
Eine Kombination aus ACE-Hemmer und ARB wird nicht empfohlen.	III
SGLT-2-Inhibitoren werden bei chronischer Nierenkrankheit (durch Diabetes induziert oder nicht) bei eGFR von mindestens 20–25 ml/min/1,73 m ² empfohlen.	I
Der nicht steroidale MRA Finerenon wird bei chronischer Nierenkrankheit, Albuminurie und zusätzlichem Diabetes Typ 2 empfohlen. Es muss eine eGFR von mindestens 25 ml pro Minute/1,73 cm ² und ein Serumkalium < 5 mmol/l vorliegen.	I
Bei chronischer Nierenkrankheit und Hyperkaliämie können Kaliumbinder verwendet werden, um normal oder nahe-normale Serumkaliumwerte $< 5,5$ mmol/l zu erreichen, um dadurch eine optimale Behandlung mit RAS-Blockern und/oder MRA zu ermöglichen.	II

In der BD-Senkung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist ein zu aggressives Vorgehen zu vermeiden, um nicht einen zu niedrigen glomerulären Filtrationsdruck zu provozieren, welcher zu einer reduzierten GFR führt. Zusätzlich ist bei fortgeschrittener chronischer Nierenkrankheit auf die Konzentration des Serumkaliums zu achten. Aufgrund neuer kaliumsenkender Substanzen (Natriumzirconiumcyclo-

silicat, Patiromer) ist eine effektive BD-Senkung auch bei hyperkaliämischen Patienten möglich.

11. Interventionelle Blutdrucktherapie

Eine erhöhte Sympathikusaktivität ist einer der wesentlichen pathophysiologischen Ursachen für Bluthochdruck. Sie kann durch katheterbasierte minimal-invasive Interventionen beeinflusst werden, bei denen – am besten untersucht mittels Radiofrequenz- oder Ultraschallenergie – eine Sympathikus-Denervierung in den Nierenarterien erfolgt (renale Denervierung – RDN). Randomisierte, multizentrische, Sham-kontrollierte Studien mit diesen beiden Methoden haben sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten Patienten eine relevante BD-Senkung belegt. Mit Ausnahme von lokalen Komplikationen an der Punktionsstelle wurden keine relevanten Akut-Nebenwirkungen der Intervention berichtet. Nierenarterienstenosen im weiteren Verlauf treten nicht häufiger auf, als es dem Spontanverlauf entspricht, ebenso wenig kommt es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, wobei in den Studien nur Patienten mit einer eGFR > 40 ml/min eingeschlossen wurden (Tabelle 27). Die BD-Senkung dürfte dauerhaft sein, zumindest für 3 Jahre gibt es gute Daten.

Mehrere andere Verfahren der apparativen BD-Senkung wurden und werden untersucht, mangels ausreichender Daten wird derzeit für kein Verfahren außer für RDN eine Empfehlung für den klinischen Einsatz außerhalb von Studien ausgesprochen.

Tabelle 27: Renale Sympathikusdenervierung (RDN)

	Empfehlungsgrad
RDN kann eine Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit eGFR > 40 ml/min mit unkontrolliertem BD trotz Einnahme einer medikamentösen Kombinationstherapie sein oder wenn die antihypertensiven Medikamente starke Nebenwirkungen und eine schlechte Lebensqualität hervorrufen.	II
RDN kann eine zusätzliche und additive Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit resistenter Hypertonie und mit eGFR > 40 ml/min sein.	II
Der Entscheidung zur RDN sollte eine ausführliche und objektive Information des Patienten / der Patientin vorausgehen.	I
RDN sollte nur in erfahrenen Zentren erfolgen, wodurch eine angemessene Voruntersuchung und Auswahl der Patienten und eine komplette Durchführung des Eingriffs gewährleistet sind.	I

Fachkurzinformation zum Cover-Corner und zum Inserat auf Seite 27

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 Vía 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.**

Quo vadis, niBPM? Metrologische Optimierung der Heimblutdruckmessung

H. Burger

Kurzfassung: Nach einleitenden Überlegungen zu Mehrfachmessungen werden in dieser Arbeit Methoden vorgestellt, mit denen Patienten ihre niBP-Messeinrichtung selbst auf Funktion prüfen und Messinstrumente zweckmäßig vergleichen können.

Oszillometrische Blutdruckmessgeräte am Handgelenk erfordern für akzeptable niBP-Messergebnisse individuelle Kalibrierung hinsichtlich Körperhaltung beim Messen und Korrekturfaktoren. Dieses Papier enthält dazu ein praktisches Beispiel.

Schlüsselwörter: Nicht-invasive Blutdruckmessung, Selbstmessung, Vergleich von Methoden und Geräten

Abstract: Quo vadis, niBPM? Metrological Improvement of Out-of-Office niBP Measurement. After introductory considerations about multiple measurements, this work presents methods with which patients can check the function of their niBP monitor themselves and compare niBP monitors in a practical manner.

For acceptable niBP measurement results, oscillometric wrist-type blood pressure monitors require individual calibration with regard to posture when measuring and correction factors. This paper contains a practical example of this. *J Hyperton* 2024; 28 (1): 11–6.

Keywords: non-invasive blood pressure measuring, self-measurement, comparison of methods and devices

■ Einleitung

Die nicht-invasive Blutdruckmessung (niBP-Messung) nach Riva-Rocci und Korotkoff ist seit mehr als 100 Jahren außerordentlich effizient und effektiv in Diagnose und Therapiekontrolle. Sie wird daher im klinischen und niedergelassenen Bereich breit eingesetzt. Entspannte Selbstmessungen der Patienten in häuslicher Umgebung sollen zusätzliche Information bringen – damit sind die Patienten allerdings mangels Ausbildung und Training häufig überfordert:

- Wie sollen sie feststellen, ob ihr Blutdruckmessgerät überhaupt richtig funktioniert? Die stets wechselnden niBP-Messwerte werden oft nicht als Ausdruck der hochkomplexen Blutdruckregelung des Körpers verstanden, sondern als Fehler der Messeinrichtung.
- Die Elektronikindustrie versucht mit einigem Nachdruck den Eindruck zu vermitteln, dass es mit innovativen Messmethoden gelungen sei, die lästige Manschette zu eliminieren. Das ist zweifellos gelungen – doch stimmen die Messergebnisse nicht.

■ Metrologische Eigenschaften der niBP-Messung

A. Die Messgrößen SBP (systolischer Blutdruck) und DBP (diastolischer Blutdruck) sind durch die auskultatorische Messmethode namens „Goldstandard“ definiert; sie besitzen keine physischen Referenzen (Normale).

Daraus folgt unmittelbar, dass jede Änderung der Messmethode eine Änderung der Maße zur Folge haben kann (Beispiel: siehe Kapitel „Mehrfachmessungen“).

B. „Blutdruckvariabilität“: Selbst zwei unmittelbar aufeinanderfolgende niBP-Messungen zeigen nur selten das gleiche Resultat. Laut den ESH Guidelines 2023 [1] und 2021 [2] sowie daraus abgeleiteten Merkblättern [3] sind die Patienten über die Blutdruckvariabilität zu informieren.

Das Phänomen wurde mit Messreihen untersucht [4]; Ergebnis: *Aus metrologischer Sicht sind niBP-Messungen als Stichproben und die niBP-Messergebnisse als Zufallsvariable einzustufen*, weil die Abtastung stets viel langsamer erfolgt, als es das Abtast-Theorem (C. Shannon) für vollständige Erfassung erfordern würde. Sie sollten daher mit den Mitteln der *deskriptiven Statistik* beschrieben werden. Die dominierende Mittelwertbildung allein zeigt nicht die ganze Information, die die Messdaten enthalten.

■ Serienmessungen

Metrologisch werden wiederholte Messungen eingesetzt:

- als **Mehrfachmessung** zur Verringerung des Einflusses fehlerbehafteter Messeinrichtungen auf das Messergebnis,
- als **Messreihe** zur Bestimmung der Eigenschaften variabler Messgrößen.

niBP-Mehrfachmessungen

Die Guidelines der Konsensus-Dokumente [1, 2, 5] enthalten für Heimblutdruckmessung die Empfehlung zur Mittelwertbildung von Mehrfachmessungen; in Kliniken und ärztlichen Praxen kann man als Patient dagegen überwiegend nur Einfachmessungen beobachten.

In [4] wurde experimentell gezeigt, dass die gemittelten Mehrfachmessungen der „Blutdruckmesswoche“ [5] oft kleinere Blutdruckwerte als Einzelmessungen liefern.

Hypothese: Durch Mehrfachmessungen werden die niBP-Ergebnisse tendenziell kleiner.

Versuch: Messreihen zur Untersuchung des Blutdruckverlaufs bei Serienmessungen. Vom Autor wurden im Selbstversuch im Zeitraum 15.12.2021 bis 23.01.2022 die zweimal täglich fälligen Routineblutdruckmessungen als Siebenfachmessung mit dauernd angelegter Manschette durchgeführt und aufgezeichnet.

Auswertung 1: Mittelwerte und Standardabweichungen

In der Datentabelle der Serienmessungen wurden die Messwerte einer Messserie in getrennten SBP- und DBP-Tabellen

horizontal von links nach rechts eingetragen und die Messserien vertikal untereinander angeordnet. Das ergab 2 Tabellen mit je 72 Zeilen und 7 Spalten.

Um zu bestätigen, dass die Messwerte im Verlauf einer Messserie tendenziell kleiner werden, wurden die „vertikalen“ Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweils ersten, zweiten, ... Messungen getrennt berechnet. Die Mittelwerte fielen tatsächlich deutlich, während die Standardabweichungen sich nur wenig änderten (Abb. 1, 2, 3).

Auswertung 2: Histogramm der Differenzen zwischen den Messwerten einer Serienmessung

Für den vorhandenen Datensatz der Siebenfachmessungen wurden für jede Messgröße jeweils die Differenzen in einer Serie errechnet und über alle Differenzen die absoluten Häufigkeiten der Größen *SBP*, *DBP* und *Puls* berechnet.

Um alle Größen in einem Diagramm darzustellen, wurden Liniengrafiken verwendet, weil die für Histogramme üblichen flächigen Darstellungen Details verdeckt hätten (Abb. 4).

Kommentar:

- Puls: relativ wenig Varianz, könnte normalverteilt sein.
- DBP: deutlich mehr Varianz; die Häufigkeitsverteilung ähnelt einer Normalverteilung, hat aber zwei Maxima.

systolischer Blutdruck (SBP)							
Messung Nr.	1	2	3	4	5	6	7
Mittelwerte	137,0	131,7	129,9	127,7	126,3	126,2	126,4
Std.abw.	12,7	12,1	9,2	9,4	9,0	10,1	9,7
Differenzen	0	-5,3	-7,2	-9,4	-10,7	-10,9	-10,6

diastolischer Blutdruck (DBP)							
Messung Nr.	1	2	3	4	5	6	7
Mittelwerte	77,3	75,2	74,3	73,2	72,2	72,0	71,5
Std.abw.	5,7	6,3	6,1	5,2	5,5	6,1	5,6
Differenzen	0	-2,1	-3,0	-4,2	-5,1	-5,3	-5,8

Differenzen der Mittelwerte							
Messung Nr.	1	2	3	4	5	6	7
SBP	0	-5,3	-7,2	-9,4	-10,7	-10,9	-10,6
DBP	0	-2,1	-3,0	-4,2	-5,1	-5,3	-5,8

Standardabweichungen							
Messung Nr.	1	2	3	4	5	6	7
SBP	12,7	12,1	9,2	9,4	9,0	10,1	9,7
DBP	5,7	6,3	6,1	5,2	5,5	6,1	5,6

Abbildung 1: Screenshot der Messergebnisse

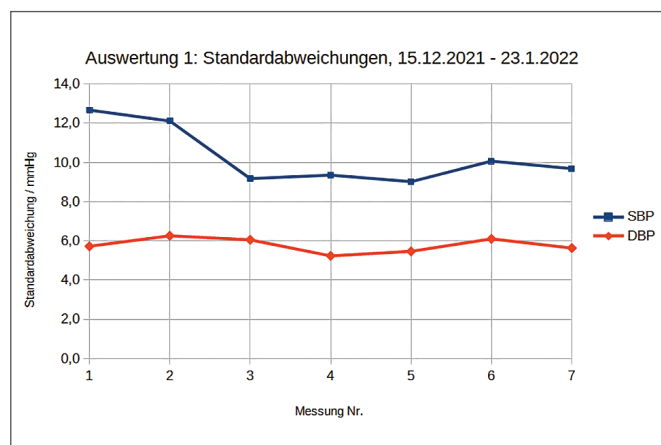


Abbildung 3: Standardabweichungen der einzelnen Messungen in einer Messserie

- SBP: sehr große Varianz und auffallend breite Häufigkeitsverteilung. In der Mitte sind mehrere Maxima sichtbar, daher sicher nicht normalverteilt.
- Allgemein: sichtbar unsymmetrisch; das Überwiegen der negativen Differenzen stimmt mit dem Ergebnis der Auswertung 1 überein.

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass bei den Messverfahren mit Oberarmmanschette gemittelte Mehrfachmessungen tendenziell zu niedrigeren Messergebnissen führen als Einzelmessungen.

Für bessere Vergleichbarkeit sollten alle Varianten der niBP-Messungen die gleiche Anzahl von Messwiederholungen verwenden.

Optimierung der Heimblutdruckmessung

Grundregeln der medizinisch relevanten Heimblutdruckmessung

- Immer so messen, wie es der betreuende Arzt | die betreuende Ärztin festlegen. Bei Unsicherheiten solange nachfragen, bis alles völlig klar ist. Die Resultate genauso wie sie sind, aufzeichnen und nicht interpretieren oder in Panik geraten.
- Auf keinen Fall die Medikation ändern (ausgenommen Notmaßnahmen, die die Ärztin / der Arzt verordnet hat).

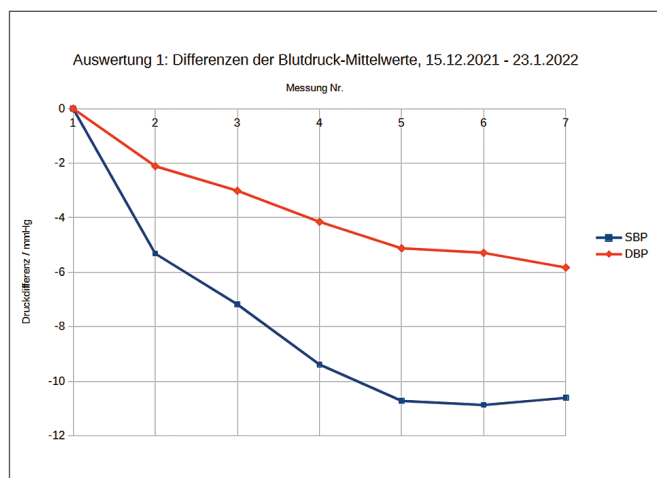


Abbildung 2: Abnahme der Mittelwerte der einzelnen Messungen in einer Messserie

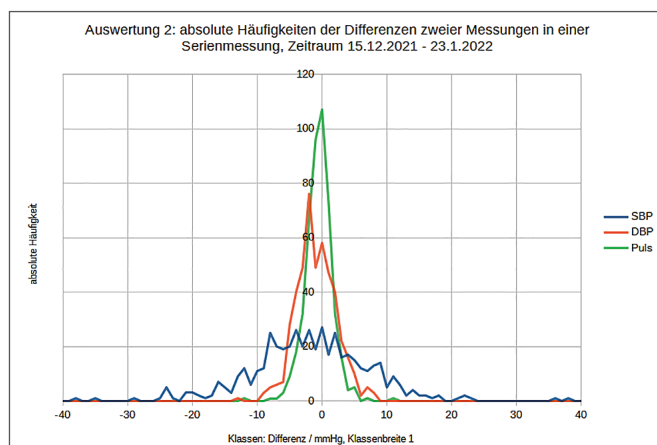


Abbildung 4: Histogramme der Differenzen, die zwischen den Messwerten einer Messserie in jeweils 1 Minute auftraten.

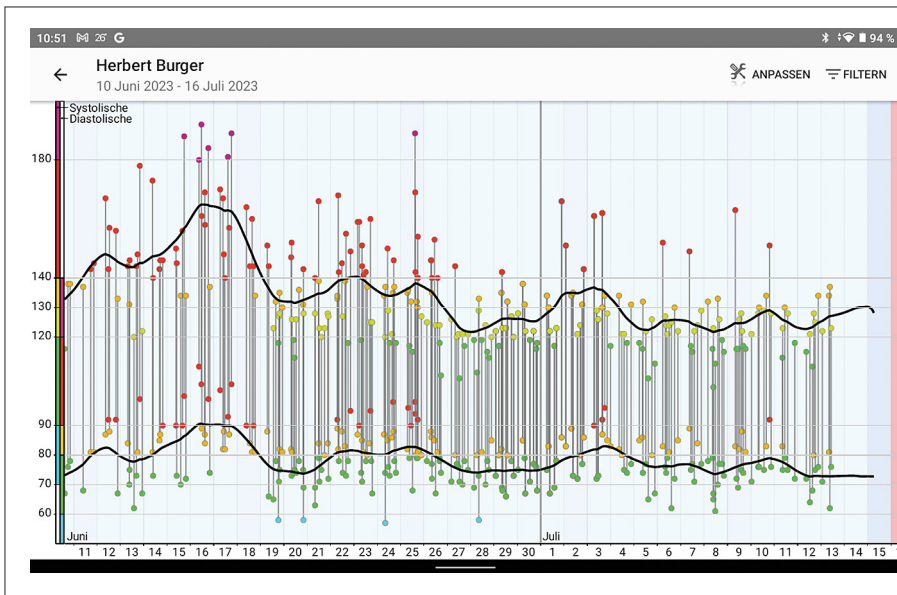


Abbildung 5: Die Graphik des gleitenden Mittelwerts bietet viel Information auf einen Blick und zeigt am rechten Ende immer den aktuellen Stand des Mittelwerts an (Screenshot der Smartphone-App Blutdruck [My-Diary] von Blip Software LTD für Android).

Blutdruckvariabilität

Besonders die Blutdruckvariabilität stellt die Patienten vor große praktische Probleme:

- Die meisten Messungen im häuslichen Umfeld (Temperatur, Größe, Gewicht etc.) sind streng wiederholbar. Schwankende Messergebnisse sind ein Zeichen für einen Fehler der Messeinrichtung, der in der Regel mit Tausch des Messinstruments diagnostiziert und behoben werden kann.
- Bei der Blutdruckmessung ist das anders: Man kann messen wann und womit man will, das Ergebnis ändert sich oft – und manchmal auch erheblich.

Empfehlungen für den Kauf eines Blutdruckmessgeräts

Sofern nicht schon gut funktionierende Blutdruckmessgeräte mit Oberarm-Manschette und klinischer Validierung vorhanden sind, sollte zunächst mit einem einfachen, preisgünstigen Gerät mit klinischer Validierung begonnen werden, z. B. dem Omron X2 Basic (falls die etwas knapp geratene Manschettengröße ausreicht). Sehr empfehlenswert ist auch die Verwendung einer auf Blutdruckmessung spezialisierten, Hersteller-unabhängigen Smartphone-App gleich von Anfang an.

Das erste, klinisch validierte Messgerät kann bei späteren Neuanschaffungen als Referenzgerät verwendet werden (→ Messgerätevergleich, s.u.).

Übungen zur Blutdruckmessung

Mit folgenden Übungen können Patienten den Umgang mit dem Messinstrument trainieren und die Messsicherheit steigern:

a) Messreihen in Ruhe: Im Sitzen werden etwa 10 bis 20 Messungen hintereinander ausgeführt und die Ergebnisse notiert, wobei das Messinstrument bei allen Messungen angelegt bleibt und die Körperhaltung möglichst nicht verändert wird. Die Daten zeigen, dass die Blutdruckwerte variieren. Bei graphischer Darstellung des Verlaufs werden bisweilen Schwingungen oder große Sprünge sichtbar.

b) Reaktion auf Haltungsänderungen: Bei Geräten mit Oberarmmanschette wird der Unterschied zwischen Sitzen und Stehen gemessen, bei Geräten am Handgelenk bei verschiedenen Armpositionen. Nach einer Haltungsänderung sollte ca. 1 Minute vor der nächsten Messung gewartet werden, damit sich die Blutdruckwerte stabilisieren können. Im Idealfall sind die Veränderungen reversibel.

c) Zufalls-Stichproben: Wenn gerade Zeit ist, werden mehrmals am Tag Einzelmessungen in der Standardhaltung (d.h. bei Tisch sitzend) ausgeführt. Die Daten werden mit den Mitteln der *deskriptiven Statistik* ausgewertet, z. B. Histogramme für SBP und DBP, Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum etc. Spezialisierte Smartphone-Apps erledigen die Rechenarbeit. Besonders schön und instruktiv ist die graphische Darstellung der Messdaten mit gleitendem Mittelwert (Abb. 5).

Messgerätevergleich und Kalibrierung mit einfachen Mitteln

Folgende Methoden stehen zur Wahl:

a) Simultanmessung: Ermöglicht den exakten Vergleich von Messgeräten, ist aber nur selten möglich, z. B. auskultatorische und oszillometrische Messung zugleich [4]. Diese Methode wird für die Kalibrierung von oszillometrischen Messgeräten (mit oder ohne klinische Validierung) auf die absoluten Werte der auskultatorischen Messung benötigt.

b) Nicht-simultane Messungen: Näherungsweise kann man zu Hause sogar mehrere verschiedene Messgeräte gleichzeitig vergleichen, wenn man Messungen an einer Versuchsperson in einem bestimmten Zeitraum geeignet vergleicht. Zeitnahe Messungen erleichtern den Vergleich, sind aber nicht immer nötig. Es sollen lediglich von jedem Gerät genügend viele Messresultate vorliegen.

- Vergleichsmethode 1: *Zeitnahe Blutdruckmessungen* durch rasches Abwechseln der Geräte und Beurteilung der Ergebnisse mittels der graphischen Darstellung. Diese Methode liefert in der Regel die besten Ergebnisse.

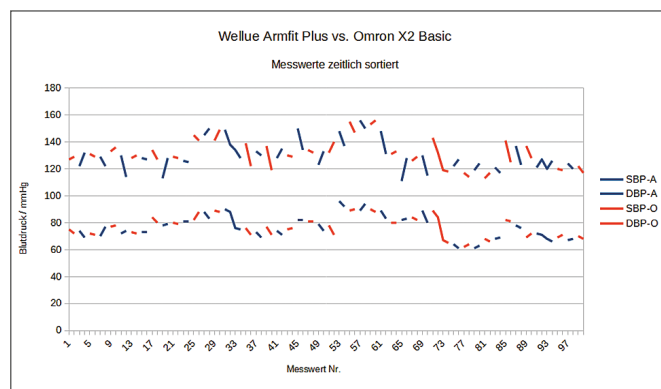


Abbildung 6: Die Graphik der zeitlich geordneten Messwerte zeigt bei DBP recht gute Übereinstimmung. Der Verlauf von SBP ist unruhig bei erkennbarer Ähnlichkeit.

	Armfit Plus		Omron X2	
	SBP-A	DBP-A	SBP-O	DBP-O
Anzahl	50	50	50	50
Mittelwert	129,8	76,7	131,3	76,9
Standardabweichung	10,7	8,7	10,5	7,6
Minimum	111	61	113	62
Maximum	156	96	156	90

Abbildung 7: Die statistischen Kenndaten bestätigen die gute Übereinstimmung.

- Vergleichsmethode 2: Vergleich der *statistischen Häufigkeiten der Blutdruckwerte* in Histogramm-ähnlichen Liniengraphiken. Bei ungleicher Anzahl von Messungen können nur relative Häufigkeiten verglichen werden. Die Beurteilung ist manchmal schwierig.
- Vergleichsmethode 3: Vergleich *statistischer Kennwerte* einer Anzahl von Messwerten (z. B. Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum). Dieser Vergleich ist sehr einfach, manchmal aber auch irreführend.

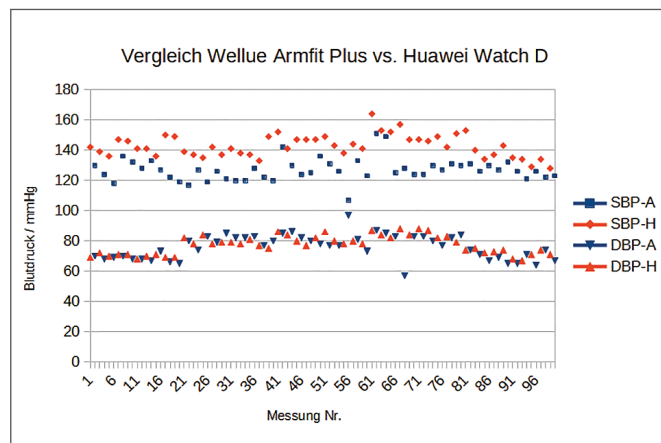


Abbildung 8: Die Graphik der Messergebnisse zeigt gute Übereinstimmung bei DBP und stärkere Abweichungen bei SBP.

	SBP-A	SBP-H	DBP-A	DBP-H	Δ SBP	Δ DBP
Anzahl	50	50	50	50		
Mittelwert	127,0	142,8	75,9	77,3	-15,8	-1,4
Std.Abw.	7,5	7,3	8,0	6,1	0,2	1,9
Minimum	107	128	57	67		
Maximum	151	164	97	88		

Abbildung 10: Die Tabelle der statistischen Kennwerte empfiehlt, bei SBP 16 und bei DBP 1 abzuziehen.

Beispiel 1: Vergleich oszillometrischer Blutdruckmessgeräte mit Oberarmmanschette

Ein Wellue Armfit Plus wurde mit einem Omron X2 Basic (klinisch validiert) verglichen. In einigen, über 2 Tage verteilten Sitzungen wurden mit jedem Gerät jeweils 2 Messungen hintereinander gemacht und dann gewechselt, insgesamt 100 Messungen. Subjektiv entstand bei den Messungen der Eindruck einer akzeptablen Übereinstimmung. Die Messergebnisse wurden mit einer Tabellenkalkulation graphisch dargestellt: siehe Abb. 6 und 7. Die Eignung des Wellue Armfit Plus für die Heimblutdruckmessung dieser Versuchsperson war einfach nachzuweisen.

Beispiel 2: Kalibrierung eines oszillometrischen Handgelenk-Blutdruckmessgeräts mit einem oszillometrischen Oberarm-Blutdruckmessgerät

Die Sportuhr Huawei Watch D (oszillometrisch, Handgelenkmanschette, mit klinischer Validierung) wurde mit einem Wellue Armfit Plus (oszillometrisch, Oberarmmanschette) verglichen. Obwohl Blutdruckmessgeräte am Handgelenk für die Heimblutdruckmessung ausdrücklich **nicht** empfohlen werden, ist dieses Gerät interessant, weil es als große Armbanduhr konstruiert ist und mit wenig Belastung stets mitgeführt werden kann.

Die ersten Versuche nach Gebrauchsanleitung waren deprimierend: *Wie kam das Gerät zur klinischen Validierung?* Die angezeigten Werte waren **viel** zu hoch. Als Ursache wurde die im Handbuch vorgeschriebene Haltung mit dem Messgerät am Brustbein vermutet, die schon in [4] für besonders hohe Messergebnisse aufgefallen war.

Nach einigen Versuchen wurde die bei Handgelenks-Messgeräten meistverwendete Haltung mit auf dem Tisch ausgestrecktem Arm und der Handfläche auf einer Unterlage, ca. 10 cm hoch, verwendet. Da stimmten wenigstens die diastolischen Werte gut überein.

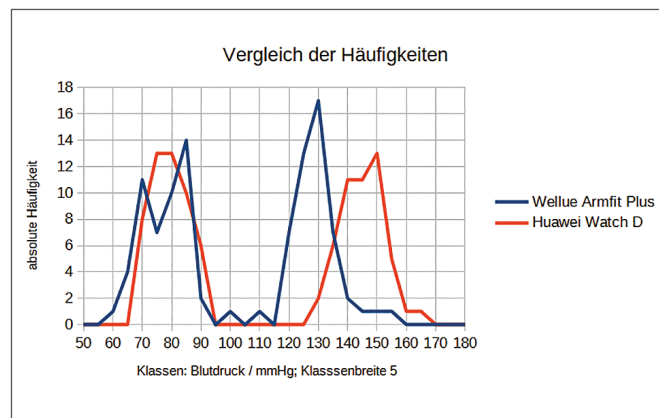


Abbildung 9: Die Graphik zeigt gute Übereinstimmung bei DBP und starke Verschiebung bei SBP, die näherungsweise durch Subtraktion einer Konstante gut korrigiert werden könnte.

		SBP-H	DBP-H	Δ SBP-H	Δ DBP-H	
28. Jan. 24	09:29	147	76	16	6	An Brustbein (Huawei Standard Haltung)
28. Jan. 24	09:36	139	78	8	8	Wiederholung: an Brustbein
28. Jan. 24	09:31	131	70	0	0	Arm am Tisch, Handfläche ca. 10 cm erhöht REFERENZ
28. Jan. 24	09:39	131	75	0	5	Wiederholung: Arm am Tisch
28. Jan. 24	09:34	135	58	4	-12	Arm vertikal am Tisch - mit Fehlermeldung
28. Jan. 24	09:40	135	66	4	-4	Arm vertikal - mit Fehlermeldung
28. Jan. 24	09:36	146	78	15	8	Arm horizontal am Tisch - mit Fehlermeldung
28. Jan. 24	09:42	146	75	15	5	Arm horizontal - mit Fehlermeldung

Abbildung 11: Die Tabelle zeigt den Einfluss der Haltung auf die Messungen mit der Huawei Watch D.

In dieser Haltung wurde eine Messreihe mit 2×50 Messungen in fünf Sequenzen während eineinhalb Tagen gestartet. Da die Geräte an verschiedenen Stellen des Arms befestigt waren, konnten sie angeschnallt bleiben (Abb. 8). Im nächsten Schritt wurden die Verteilungen der statistischen Häufigkeiten verglichen (Abb. 9, 10).

Schließlich wurden noch einige Messungen zur Abhängigkeit der Blutdruckmessung am Handgelenk von der Haltung beim Messen vorgenommen (Abb. 11). Für diese Versuchsperson ist es am besten, zur Messung den Arm am Tisch auszustrecken und die Handfläche auf einem ca. 10 cm hohen Gegenstand ruhen zu lassen. Dadurch kommt die Manschette im Uhrarmband auf Herzhöhe.

Wie ist das Resultat der Kalibrierung mit der klinischen Validierung zu vereinbaren?

In [6] ist zu lesen: „... For validation criterion 1, the mean $\pm$ SD of the differences between the test device and reference BP readings was $-1.4 \pm 6.47 / -0.2 \pm 5.85$ mmHg (systolic/diastolic). For criterion 2, the SD of the average BP differences between the test device and reference BP per subject was 5.66/5.48 mmHg (systolic/diastolic). ...”

Die Toleranzgrenzen der klinischen Validierung sind großzügig: SD = $\pm 6,47$ mmHg bedeutet, dass 99,7 % der Messergebnisse innerhalb $\pm 19,41$ mmHg liegen müssen. Das ist hier mit der Abweichung von 15,8 mmHg erfüllt.

Der Erfolg der Korrekturen wurde noch einige Zeit beobachtet. Demnach wären die Korrekturfaktoren fortlaufend nachjustieren gewesen. Schließlich wurde festgelegt, einfach die angezeigten SBP-Werte um 10 zu verringern und die DBP-Werte zu belassen. Da Blutdruckwerte stets ein wenig schwanken, ist eine genauere Korrektur nicht möglich. Für die vorgesehene Verwendung als Sportuhr reicht die Genauigkeit der Information aus, denn die Mobilität des Messgeräts ist wichtiger.

Beispiel 3: Kalibrierung einer Sportuhr, die die Pulswellengeschwindigkeit misst und daraus „Blutdruckwerte“ errechnet, mit einem oszillometrischen Oberarm-Blutdruckmessgerät

Die Sportuhr ASUS Vivowatch BP HC-A04A wurde mit einem Wellue Armit Plus (oszillometrisch, Oberarmmanschette) verglichen. Dazu wurden in einer Woche je 34 Messungen zeitnah aufgezeichnet und graphisch dargestellt (Abb. 12).

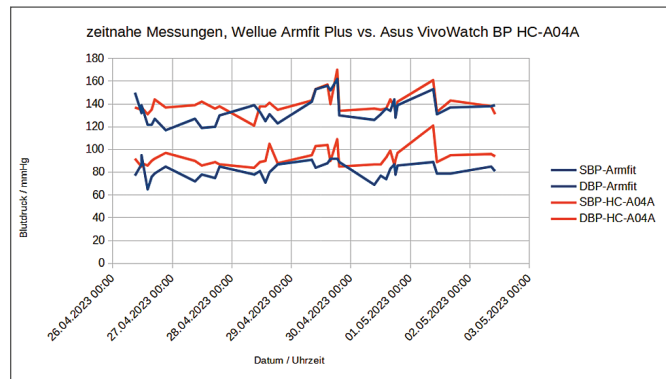


Abbildung 12: Vergleich der zeitnahen Messungen von Wellue Armit Plus und ASUS Vivowatch BP HC-A04A

Da der Verlauf stellenweise sogar invertiert erscheint (z. B. am 28.4.2023), ist eine Kalibrierung nicht sinnvoll möglich.

Konklusion

In dieser Arbeit wurden einfache Verfahren dargestellt, mit denen Anwender der (Heim-) Blutdruckmessung trotz Blutdruckvariabilität die Qualität der Messgeräte prüfen und sinnvolle Kalibrierungen durchführen können. Die Beispiele des Messgerätevergleichs zeigen:

- Oszillometrische Blutdruckmessgeräte mit Oberarm-Manschette werden derzeit im Verhalten immer ähnlicher – wahrscheinlich ein Effekt der Großserienfertigung.
- Bei oszillometrischen Blutdruckmessgeräten am Handgelenk spielen individuelle Eigenschaften der gemessenen Person eine wesentliche Rolle. Sie können durch sorgfältige Kalibrierung teilweise ausgeglichen werden.
- „Manschettenlose“, voll-elektronische Messgeräte sind durch eine andere Messmethode qualitativ anders und weit vom „Goldstandard“ der niBP-Messung entfernt. Der Versuch einer Kalibrierung scheitert oft schon beim Vergleich der graphisch dargestellten Messdaten.

Diskussion

Aus metrologischer Sicht hat die klinische Validierung zu weite Grenzwerte bekommen: z. B. bedeutet SD = ± 7 mmHg, dass Messfehler von ± 20 mmHg vorkommen können. Und sie kommen tatsächlich vor, wie die Kalibrierung der Huawei Watch D (s.o., Beispiel 2) zeigt.

Dipl.-Ing. Herbert Burger



Geboren 1946 in Wien, ist von Beruf Elektroniker. Schon frühzeitig zeigte sich das spezielle Interesse für Messtechnik, das sein ganzes Berufsleben begleitete. Die ärztlich empfohlene Heimblutdruckmessung brachte häufig unverständliche und widersprüchliche Resultate. Resignieren und einfach den Mittelwert nehmen, war aus beruflicher Erfahrung keine optimale Problemlösung. Es wurde beschlossen, das rätselhafte Verhalten der Messgrößen durch Selbst-Experimente mit handelsüblichen Blutdruckmessgeräten zu untersuchen. Schließlich stand fest, dass die Schwankungen von den Messgrößen stammen und

ein Teil der Information sind. Diesen sollte man nicht durch systematische Mittelwertbildung zerstören.

Literatur

1. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2023; 41: 1874–2071.
2. Stergiou GS, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertension 2021; 39: 1293–302.
3. N.N.: Heimblutdruckmessung (Merkblatt der Deutschen Hochdruckliga, abgerufen am 9.1.2024 von <https://www.hochdruckliga.de/fileadmin/downloads/mediziner/esh/20220329-ESH-Heimmessung-Web.pdf>).
4. Burger H. Die nicht-invasive Blutdruckmessung: Eine Messung der besonderen Art – Messmethoden, Vergleich und Kalibrierung von Messgeräten für Out-of-Office-Selbstmessung. J Hypertonie 2021; 25: 31–7.
5. Weber T, et al. Österreichischer Blutdruckkonsens 2019. Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 6): S489–S590.
6. Zhang W, et al. Validation of the watch-type HUAWEI WATCH D oscillometric wrist blood pressure monitor in adult Chinese. Blood Pressure Monitoring 2022; 27: 353–6.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 20

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

2024_05_LisAm[®]_JfH_01_01

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 zuzü-
glich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen 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, Über-
setzungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
cherung 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, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser
Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und Mar-
kenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten
wären und daher von jedermann benützt werden
dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unauf-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form werten-
det. Es sind jedoch jeweils weibliche und männ-
liche Personen gemeint.

NEU

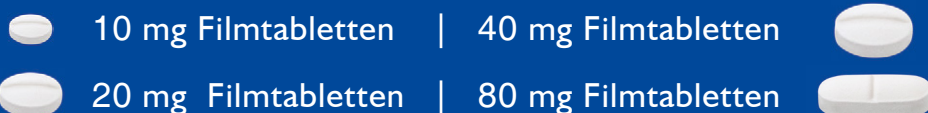


Atorvacor®

Das erste Atorvastatin in der Liste*

Qualität & Service

aus Österreich



alle Dosisstärken mit Bruchkerbe

Fachkurzinformation siehe Seite 32

* lt. WVZ 05/2024. Für weitere Informationen siehe aktuell gültige Fassung der Fachinformation Atorvacor® unter <https://asprezister.basg.gv.at/>. © Robert MEYNER - stock.adobe.com, 2024_05_Atorvacor®_I_JfH_01

Präzision in Serie





Das Gute
wiederholt sich
unendlich oft.
Jedenfalls bei uns.
Daraus entsteht
Exzellenz und

www.genericon.at

Gesundheit
für alle.

GENERICON

ECHT STARK

LisAm[®]

Lisinopril und Amlodipin
in einer Tablette

Verfügbar in 3 Dosisstärken:

10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg



GENERICON



Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring – from silent to whispering brain damage^{*)}

Ambulantes 24-h-Blutdruckmonitoring – vom „stummen“ zum „flüsternden“ Hirnschaden

T. Yaneva-Sirakova¹, I. Petrov¹, L. Traykov², A. Coca³, P. G. Cunha⁴, D. Gasecki⁵, B. Farukh⁶, V. Kotsis⁷, A. Vicario⁸, E. Manios⁹, C. Sierra¹⁰, D. Hering¹¹, on behalf of the ESH Working Group on Hypertension and Brain

¹Acibadem City Clinic UMHAT Cardiovascular Center, Sofia, Bulgaria; ²Department of Neurology, UMHAT "Alexandrovskaya", Neurology Clinic, Medical University Sofia, Bulgaria; ³Hypertension and Vascular Risk Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain; ⁴Center for the Research and Treatment of Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk; Hospital Senhora da Oliveira, Life and Health Research Institute, Minho University, Guimarães, Portugal; ⁵Department of Adult Neurology, Medical University of Gdansk, Poland; ⁶School of Cardiovascular and Metabolic Medicine and Sciences, King's College London, United Kingdom; ⁷Third Dept. of Int. Medicine, Papageorgiou Hospital, Aristotle University, Thessaloniki, Greece; ⁸Heart-Brain Unit, Cardiovascular Institute of Buenos Aires (ICBA), Argentina; ⁹Dept. of Clinical Therapeutics National, and Kapodistrian University of Athens, Alexandra Hospital, Greece; ¹⁰Department of Internal Medicine, Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain; ¹¹Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Poland

■ Kontext

Nahezu alle antihypertensiven Medikamenten wurde entwickelt, um neurohumorale Mechanismen zu inhibieren, von denen angenommen wird, dass sie in die Pathogenese der Hypertonie involviert sind. Blutdruckkontrolle und Primärprävention zerebrovaskulärer Events verbleiben indessen niedriger als gewünscht. Das Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Events ist aber nicht nur von der Höhe des Blutdrucks abhängig, sondern auch von anderen Blutdruckvariablen wie zirkadianer Rhythmus, Blutdruckvariabilität und Tag-Nacht-Verhältnis des Blutdrucks. Gewisse Blutdruckfluktuationen können die Hirnzirkulation beeinträchtigen und zu „stummen“ oder „flüsternden“ Hirnschäden führen. Ein Hirnschaden kann die einzige Hypertonie-assoziierte Organschädigung sein. Sie betrifft mindestens 30 % der Hypertoniker und ist oft Jahre vor der Entwicklung von Symptomen nachweisbar [1]. Derzeit wird eine Schädigung des Gehirns primär anhand von manifesten neurologischen Defiziten diagnostiziert; zu diesem Zeitpunkt kann es jedoch für eine Frühdiagnose und Prävention bereits zu spät sein.

Der kürzlich vorgeschlagene Begriff „ambibarc brain“ kennzeichnet das duale Blutdrucksystem (hoch und niedrig), das eine wichtige Rolle in der optimalen Gehirngesundheit zu spielen scheint [2].

■ „Schwierig zu behandelnde“ zerebrale Hämodynamik

Der Hirn-Kreislauf besteht aus 2 Komponenten:

1) ein Hochdruck-Kompartiment mit raschem Blutdruckabfall in den rechtwinklig aus dem Circulus arteriosus Willisii

abgehenden Gefäßen, die die evolutionär alten Basalganglien, Thalamus und das Mittelhirn versorgen und

2) ein Niedrigdruck-Kompartiment mit graduelltem Blutdruckabfall, bestehend aus den hemisphärischen Arterien und Arteriolen, einem ausgedehnten Anastomosen-Netzwerk, das das Parenchym durchzieht [2].

Die tiefe subkortikale weiße Masse wird ebenfalls von diesen langen durchdringenden Niedrigdruck-Arterien versorgt. Daher ist der Blutdruck im Kortex um ca. 33–42 % niedriger als in den Basalganglien und in den evolutionär älteren Strukturen des Gehirns. Die Hypertonie trifft die zerebralen Arteriolen mit den Folgen einer beeinträchtigten Autoregulation und einem nach innen gerichteten Remodelling-Prozess, assoziiert mit Veränderungen im passiven Gefäßdurchmesser, der Wanddicke und der elastischen Eigenschaften der Widerstandsgefäße.

Ein Fluss mit hoher pulsativer Energie, der z. B. über die lenticulostriatalen Arterien in die besonders verwundbaren evolutionär alten Strukturen geleitet wird, kann dort zu strukturellen Schäden mit entsprechendem Korrelat in der Bildgebung führen. Andererseits kann die beeinträchtigte autoregulatorische Kapazität des Niedrigdruck-Kompartiments bei anhaltender hoher Blutdruckvariabilität und beeinträchtigten zirkadianen Rhythmen (z. B. Non-Dipping, extremes Dipping, Rising) zu exzessiver Hypotension führen. Diese Veränderungen sind teilweise reversibel, wenn der mittlere Blutdruck zum Normalwert zurückkehrt [3].

Eine erhöhte Blutdruckvariabilität ist assoziiert mit erhöhter Neigung zur Entwicklung von Hyperintensitäten der weißen Masse (WMH). Sogar bei behandelten Hypertonikern sind

^{*)} Dieser Artikel wurde publiziert in Blood Pressure 2023; 32: 2208228 unter der Creative Common Attribution License 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). This is an unofficial translation of [Blood Pressure 2023; 32: 2208228] that appeared in a Taylor & Francis publication. Taylor & Francis and / or the rightsholder has not endorsed this translation.

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

Tabelle 1: Stumme zerebrovaskuläre Erkrankungen

1. Stumme Hirninfarkte
2. Lakunen
3. Vaskuläre Hyperintensitäten der weißen Masse im MRI (mögliche ischämische Demyelinisierung der weißen Masse)
4. Zerebrale Mikroblutungen
5. Vergrößerte perivaskuläre Räume

periventrikuläre Läsionen der weißen Masse ausgeprägter als bei Normotensiven [4]. Das hebt die Wichtigkeit des spezifischen zerebralen Kreislaufs hinsichtlich der Bewertung von Hirnschäden hervor [1]. Bei Behandlung der Hypertonie ohne Berücksichtigung der zerebralen Niedrig- und Hochdruck-Kompartimente sowie des 24 h-Blutdruckmusters können die durch die Hypertonie veränderten zerebralen Gefäße hypotensive Schäden in den Niedrigdruck-Kompartimenten und pulsatile hypertensive Schäden in den Hochdruck-Kompartimenten hervorrufen.

■ Stumme / „flüsternde“ Gehirnschäden

Die stumme (subklinische) zerebrovaskuläre Erkrankung bezieht sich nach [5] auf das Vorhandensein von bildgebenden Markern für zerebrovaskuläre Schäden, die die altersgemäßen übersteigen, aber ohne neurologische Symptome zu zeigen (Tabelle 1). Stumme Hirninfarkte sind 10-mal häufiger als klinisch manifeste Infarkte und können neurodegenerative Erkrankungen verschlechtern [5]. Durch die funktionelle Unterschiedlichkeit kann sich eine Beeinträchtigung bestimmter zerebraler Regionen in kognitiven Störungen manifestieren, gänzlich verschieden vom erwarteten neurologischen Defizit. Dementsprechend kann sich der mutmaßlich stumme Hirnschaden aufgrund von Symptomen des kognitiven Abbaus als „flüsternd“ manifestieren.

Die Wichtigkeit einer möglichst frühen Erkennung von „flüsternden“ Hirnschäden hat mehrere Gründe:

- **Konzeptionell:** Bei Einbeziehung kognitiver Endpunkte in die Bewertung der Relation von Neuroimaging und Hypertonie kann erkannt werden, dass ein Hirnschaden nicht stumm ist. Es gibt ein neurovaskuläres Kontinuum: normales Altern – stumme Hirnschäden (sichtbar nur im Neuroimaging) – symptomatische Präsentation (Neuroimaging und neurologische Defizite) – beschleunigt durch die Hypertonie. Um die genaue Positionierung eines Patienten im neurovaskulären Kontinuum festzustellen, sollten verschiedene Beurteilungskriterien angewandt werden (neurologisch, bildgebend, biochemisch, kognitiv).
- **Risikobeurteilung:** Wenn im Neuroimaging Gehirnschäden nachweisbar sind, besteht ein erhöhtes Risiko für einen symptomatischen Schlaganfall, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

■ Praktische Bedeutung des ambulanten 24 h-Blutdruckmonitorings (ABPM)

ABPM ermöglicht die Erkennung von dynamischen Blutdruckveränderungen über 24 Stunden des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks, zusätzlich zu Pulschwankungen und Arrhythmien, Blutdruckvariabilität und Alterationen des Blutdruckprofils in der Nacht. Non-Dipping und Reverse-Dipping sind sowohl mit symptomatischen als auch stummen Hirninfarkten, Leukoaraiose und zerebralen Mikroblutungen assoziiert [7]. Ein Non-Dipping-Blutdruckprofil zusammen mit erhöhter Blutdruckvariabilität ist mit schlechter kognitiver Funktion und Demenz verbunden [8] (Abbildung 1).

Somit kann eine lang anhaltende erhöhte Blutdruckvariabilität als Marker für eine schlechte Gehirnfunktion angesehen werden. Das ABPM ist ein aussagekräftiges Hilfsmittel in der

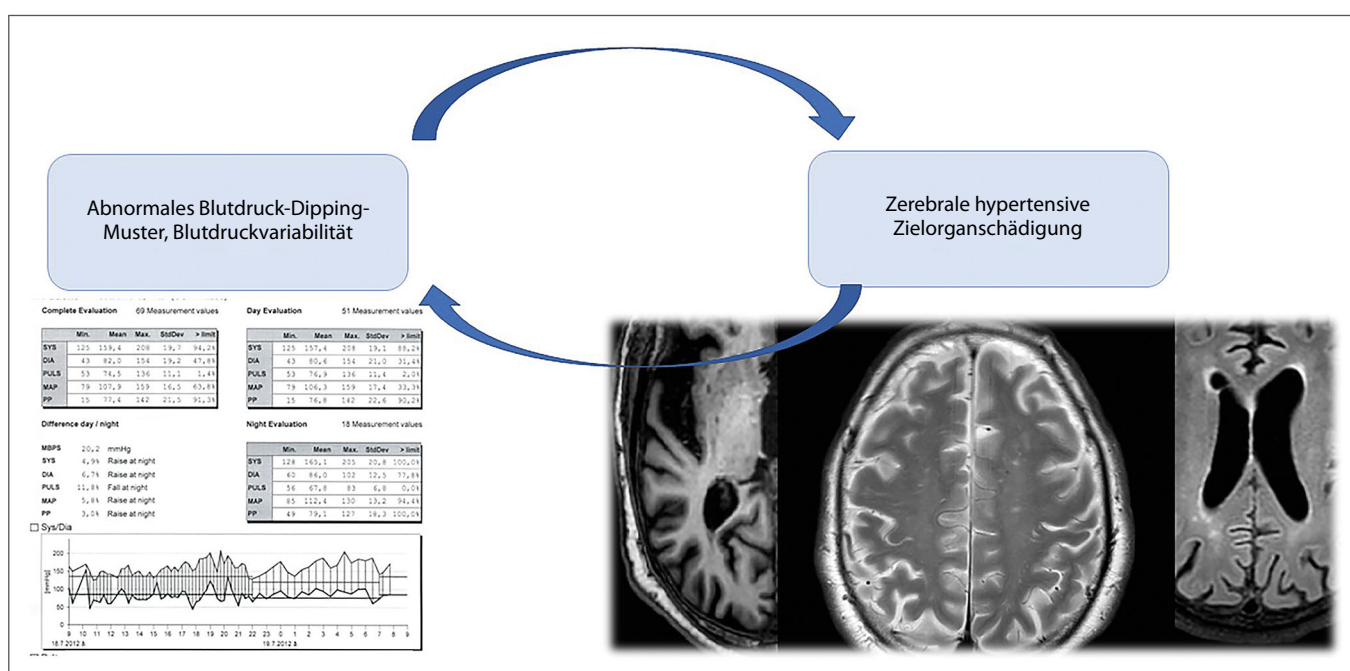


Abbildung 1: Verhältnis zwischen abnormalem 24 h-ABPM und „flüsterndem“ Hirnschaden [9, 10]: Veränderungen der Glie, Lakunen, Mikroblutungen, stille Hirninfarkte und begleitende Hirnatrophie im MRI.

Diagnostik von stummem / „flüsterndem“ Hirnschaden und kann so zu einer verbesserten zerebrovaskulären Prävention beitragen.

Key Points

- Hypertonie und Hypotonie beeinflussen die zerebrale Hämodynamik, mit Veränderungen in der tiefen weißen Masse der Hemisphären als Reaktion auf Hypotonie und im periventriculären Areal als Reaktion auf Hypertonie.
- Abnormale zirkadiane Rhythmen des Blutdrucks sind hinsichtlich stummer Hirnschäden und Schlaganfall-Folgen relevant. Das Erreichen der Blutdruckziele ohne Berücksichtigung von Blutdruckvariablen (z. B. Blutdruckvariabilität, Alterationen des Dipping-Profiles, zu hoher bzw. zu niedriger Blutdruck, Morning Surge) ist nicht ausreichend für einen optimalen Schutz des Gehirns, insbesondere hinsichtlich der teilweise reversiblen hypertensiven Gefäßläsionen.
- Es liegen wichtige Gründe zur frühen Identifizierung des kognitiven Abbaus („flüsternde“ hypertensive Zielorganschädigung) bei abnormer Blutdruckvariabilität vor. Die Behandlung kann jedoch aufgrund unterschiedlicher hämodynamischer Kompartimente im Gehirn sowie bereits vorhandener Schäden schwierig sein.

Fazit

Hypertonie und Altern tragen zur Beeinträchtigung der strukturellen und funktionellen Kapazität des zerebralen Mikrogefäßsystems und zur Versteifung der großen Arterien bei. Nicht alle Teile des Gehirns sprechen auf Blutdruckschwankungen in ähnlicher Weise an. Bedingt durch die Niedrig- und Hochdruck-Kompartimente im Gehirn kann ein abnormales 24 h-Blutdruckprofil auf ein zusätzliches Risiko für zerebrovaskuläre Schäden mit der entsprechenden klinischen Manifestation des kognitiven Abbaus hinweisen.

Neuroimaging kann die Diagnostik unterstützen und einen Beitrag zur Erkennung des Übergangs von stummer zu manifester zerebrovaskulärer Erkrankung leisten.

Weitere Studien sind in Gange, die sich mit der Dreifachbeziehung zwischen 24 h-Blutdruckprofil, kognitiver Beeinträchtigung und Neuroimaging-Markern beschäftigen.

Ein abnormales 24 h-ABPM-Profil bei hypertensiven Patienten sollte ein Screening hinsichtlich des kognitiven Status [1, 8] und, im Falle einer Beeinträchtigung, ein diagnostisches Neuroimaging nach sich ziehen.

Literatur:

1. Scuteri A, Benetos A, Sierra C, et al. Routine assessment of cognitive function in older patients with hypertension seen by primary care physicians: why and how – a decision-making support from the Working Group on “Hypertension and the Brain” of the European Society of Hypertension and from the European Geriatric Medicine Society. *J Hypertens* 2021; 39: 1–4.
2. Hachinski V, Østergaard L. The ambibarc brain: pathophysiological and clinical implications. *Stroke* 2021; 52: e259–e262.
3. Sabharwal R, Chapleau M, Gerhold T, et al. Plasticity of cerebral microvascular structure and mechanics during hypertension and following recovery of arterial pressure. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2022; 323: H1108–H1117.
4. Vasan R, Song R, Xanthakis V, et al. Hypertension-Mediated organ damage: prevalence, correlates, and prognosis in the community. *Hypertension* 2022; 79: 505–15.
5. Wardlaw J, Smith E, Biessels G, et al. Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to aging and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–38.
6. Yang K, Zhu X, Feng Y, et al. Abnormal blood pressure circadian rhythms are relevant to cerebral infarction and leucoaraiosis in hypertensive patients. *BMC Neurol* 2020; 20: 36.
7. Klarenbeek P, van Oostenbrugge R, Rouhl R, et al. Higher ambulatory blood pressure relates to new cerebral microbleeds: 2-year follow-up study in lacunar stroke patients. *Stroke* 2013; 44: 978–83.
8. Rouch L, Cestac P, Sallerin B, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is associated with cognitive decline and incident dementia. The S.AGES cohort. *Hypertension* 2020; 20276: 1280–8.
9. Fodor DM, Marta MM, Perju-Dumbravă L. Implications of circadian rhythm in stroke occurrence: certainties and possibilities. *Brain Sci* 2021; 11: 865.
10. Kumagai H, Oshima N, Matsuura T, et al. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertens Res* 2012; 35: 132–41.

Fachkurzinformation zum Inset auf Seite 33

Bezeichnung des Arzneimittels: Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg/160mg/12,5 mg – Filmtabletten, Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/160 mg/12,5 mg – Filmtabletten, Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg/160 mg/25 mg – Filmtabletten, Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/160 mg/25 mg – Filmtabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX01. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester – Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase • Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten. • Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. – Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie – Schwere Hypotonie – Schock (einschließlich kardiogener Schock) – Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose) – Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg/160 mg/12,5 mg: Hypromellose (Typ 2910), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/160 mg/12,5 mg: Hypromellose (Typ 2910), Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxidoxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg/160 mg/25 mg: Hypromellose (Typ 2910), Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxidoxid x H₂O (E172), Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/160 mg/25 mg: Hypromellose (Typ 2910), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxidoxid x H₂O (E172). **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Stand der Information: 09/2023

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

■ Effect of dietary sodium on blood pressure: A crossover trial

Gupta DK, Lewis CE, Varady KA, et al. JAMA 2023; 330: 2258–66

Abstract

Importance: Dietary sodium recommendations are debated partly due to variable blood pressure (BP) response to sodium intake. Furthermore, the BP effect of dietary sodium among individuals taking antihypertensive medications is understudied.

Objectives: To examine the distribution of within-individual BP response to dietary sodium, the difference in BP between individuals allocated to consume a high- or low-sodium diet first, and whether these varied according to baseline BP and antihypertensive medication use.

Design, setting, and participants: Prospectively allocated diet order with crossover in community-based participants enrolled between April 2021 and February 2023 in 2 US cities. A total of 213 individuals aged 50 to 75 years, including those with normotension (25%), controlled hypertension (20%), uncontrolled hypertension (31%), and untreated hypertension (25%), attended a baseline visit while consuming their usual diet, then completed 1-week high- and low-sodium diets.

Intervention: High-sodium (approximately 2200 mg sodium added daily to usual diet) and low-sodium (approximately 500 mg daily total) diets.

Main outcomes and measures: Average 24-hour ambulatory systolic and diastolic BP, mean arterial pressure, and pulse pressure.

Results: Among the 213 participants who completed both high- and low-sodium diet visits, the median age was 61 years, 65% were female and 64% were black. While consuming usual, high-sodium, and low-sodium diets, participants' median systolic BP measures were 125, 126, and 119 mmHg, respectively. The median within-individual change in mean arterial pressure between high- and low-sodium diets was 4 mmHg (IQR, 0–8 mmHg; $P < .001$), which did not significantly differ by hypertension status. Compared with the high-sodium diet, the low-sodium diet induced a decline in mean arterial pressure in 73.4% of individuals. The commonly used threshold of a 5 mmHg or greater decline in mean arterial pressure between a high-sodium

and a low-sodium diet classified 46% of individuals as “salt sensitive”. At the end of the first dietary intervention week, the mean systolic BP difference between individuals allocated to a high-sodium vs a low-sodium diet was 8 mmHg (95% CI, 4–11 mmHg; $P < .001$), which was mostly similar across subgroups of age, sex, race, hypertension, baseline BP, diabetes, and body mass index. Adverse events were mild, reported by 9.9% and 8.0% of individuals while consuming the high- and low-sodium diets, respectively.

Conclusions and relevance: Dietary sodium reduction significantly lowered BP in the majority of middle-aged to elderly adults. The decline in BP from a high- to low-sodium diet was independent of hypertension status and antihypertensive medication use, was generally consistent across subgroups, and did not result in excess adverse events.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04258332

Einfluss der Natriumzufuhr auf den Blutdruck – eine Cross-over-Studie

Die Debatte über den Einfluss der Natrium-Zufuhr, eigentlich im Wesentlichen der Kochsalz-Zufuhr, mit der Nahrung auf das Blutdruckverhalten geht Jahrzehnte zurück. Häufig findet man den Begriff der „Salzsensitivität hinsichtlich Blutdrucks“ und meint damit, dass solche Menschen auf eine Reduktion der Salzaufnahme mit merkbaren Änderungen, das heißt Absenkung des Blutdrucks, reagieren. Allerdings besteht eine große Variabilität hinsichtlich Blutdruck-Änderungen abhängig von der Salzzufuhr.

Eine Gruppe der Vanderbilt University in Nashville hat deshalb eine zwar kleine, aber sehr sorgfältige Studie durchgeführt [1]. Bei gesamt 213 Probanden – Normotoniker (25 %), unbehandelte Hypertoniker (25 %), gut eingestellte Hypertoniker (20 %) und ungenügend kontrollierte Hypertoniker (31 %) – erfolgte prospektiv eine Studie, optimal kontrolliert mit 24-h-Blutdruckmessungen, unter Alltags-Ernährung sowie randomisiert in einem Cross-over-Design mit je einer Woche mit Hochdosis-Natriumzufuhr (Alltagskost + 2200 mg Na, ~5,6 g NaCl pro 24 h) und reduzierter Natriumzufuhr (gesamt 500 mg Na ~1,3 g NaCl pro 24 h). Untersucht wurden

Probanden zwischen 50 und 75 Jahren und einem Blutdruck von 90–160/50–100 mmHg, welche schon seit 35 Jahren der CARDIA-Studienkohorte angehören [2]. Ausschlusskriterien waren resistente Hypertonie oder Kontraindikationen zu Hoch- oder Niedrig-Dosis-Natriumzufuhr. Das Protokoll sah Ambulanzvisiten mit 24-h-Blutdruckmessungen sowie 24-h-Harnsammlungen zur Messung der Natrium-Ausscheidung und damit Compliance hinsichtlich Ernährungsinterventionen jeweils zu Beginn und am Ende der ersten und Ende der zweiten Interventionswoche vor. Die Hochdosis-Natriumzufuhr wurde durch Ausgabe von 2 Päckchen à 1100 mg Natrium pro Tag zusätzlich zur gewohnten Kost erreicht. Die Natrium-reduzierte Diät wurde durch von einer Diätküche zur Gänze zubereitete und kostenfrei ausgegebene Mahlzeiten erreicht. Die Kochsalz-Konsumation wurde durch 24-h-Harnanalysen hinsichtlich Natriumausscheidung überwacht.

Bereits in der Ausgangsuntersuchung wurde eine beträchtliche Natriumzufuhr von 4,45 g/d festgestellt und in der Hochdosis-Phase der Natriumzufuhr auf 5 g/d (~12,7 g NaCl) bzw. Niedrig-Dosis-Phase auf 1,27 g/d (~2,54 g NaCl) verändert. Der Blutdruck von viel Salzzufuhr zu wenig Salz änderte sich im Median systolisch um 7 mmHg (IQR 0–14; $p < 0,001$), dias-

tolisch um 2 mmHg (IQR -1–6; $p < 0,001$). Die Effekte waren unabhängig vom Hypertonie-Status oder Antihypertensiva-Einnahme und ebenso nicht signifikant unterschiedlich in verschiedensten Subgruppenanalysen (Alter, Geschlecht, Diabetes, Body Mass Index usw.). Salzrestriktion bringt also eine signifikante Blutdrucksenkung bei den meisten Menschen.

Eine größere Untersuchung zu einer ähnlichen Thematik, durchgeführt in etwa 600 Dörfern im ländlichen China, erfasste 20.995 Personen mit einem mittleren Alter von 65,4 Jahren und nahezu ausgeglichener Geschlechtsverteilung [3]. Eingeschlossen wurden Personen mit Anamnese eines Schlaganfalls (72,6 %) und/oder Hypertonie (88,4 %), die über im Mittel 4,74 Jahre nachbeobachtet wurden. Randomisiert wurden die Dörfer 1:1 zu einer Intervention mit Verwendung einer Salzsubstitution (75 % NaCl + 25 % KCl) oder Fortführung der normalen Salzzufuhr (100 % NaCl). Bei den Personen mit Salzsubstitution kam es in der Folge zu weniger Schlaganfällen (29,14 Ereignisse vs. 33,65 Insulte je 1000 Personen-Jahre; Rate Ratio 0,86; 95 % CI 0,77–0,96; $p = 0,006$) und ebenso zu weniger großen kardiovaskulären Ereignissen (49,09 vs. 56,29 je 1000 Personen-Jahre; Rate Ratio 0,87; 95 % CI 0,80–0,94; $p < 0,001$). Todesfälle traten ebenfalls weniger ein. Hyperkaliämie trat vergleichbar häufig unter Substitut wie unter normalem Salz auf. Durch die Intervention wurde der systolische Blutdruck im Mittel um 3,34 mmHg vermindert, die Auswirkung auf den diastolischen Blutdruck war gering und nicht signifikant. Die Autoren zeigen also, dass selbst bei geringerer Blutdruck-Reduktion jedoch über einen vergleichsweise langen Beobachtungszeitraum harte Endpunkte durch Salzreduktion vermindert werden können.

Eine erst im Vorjahr publizierte Studie, ebenfalls aus China, kommt zu etwas kontroversiellen Ergebnissen [4]. Untersucht wurde über 2 Jahre an Probanden aus Altersheimen, welche Auswirkungen Salzsubstitution (62,5 % NaCl + 25 % KCl + 12,5 % Aromen) versus normales Salz auf den Blutdruck hat. Weiter wurde eine Strategie mit Reduktion der Salzzufuhr oder der Salzsubstitution um 5–10 % alle 3 Monate untersucht. Ersetzen von Salz durch Substitut bewirkte eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 7,1 mmHg, des diastolischen Blutdrucks um 1,9 mmHg und kardiovaskuläre Ereignisse traten seltener auf (Hazard Ratio 0,84). Die Autoren fanden jedoch mit den anderen Interventionen, also Reduktion von Salz oder Reduktion von Salzsubstitut im Vergleich zu üblichen Mengen, keine signifikanten Unterschiede im Blutdruck. Es zeigte sich lediglich ein geringer Trend zu niedrigerem Blutdruck durch Einschränkung der Zufuhr. Zusammenfassend konstatieren die Autoren, dass nur Ersatz von Kochsalz durch Salzsubstitut einen günstigen Blutdruckeffekt bewirkt [4]. Laboruntersuchungen ergaben wohl in der Substitut-Kohorte häufiger „biochemische Hyperkaliämie“, jedoch keine Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse. Die fehlende Wirksamkeit einer Restriktion der Zufuhr wird unter anderem auf eine mögliche Incompliance sowohl der Köche als auch der Probanden zurückgeführt.

Aus den letzten beiden Studien [3, 4] könnte man spekulieren, dass der günstige Blutdruckeffekt auf die vermehrte Kaliumzufuhr und nicht auf die reduzierte Natriumzufuhr zurückzuführen ist. Diese spekulative Annahme müsste aber erst durch

entsprechende Untersuchungen untermauert werden – ein sicher nicht einfaches Unterfangen. Festzuhalten ist natürlich auch, dass die Studie von Gupta und Mitarbeitern [1] einen nur kurzen Untersuchungszeitraum von je einer Woche umfasste, während die beiden Studien aus China [3, 4] den Versuch unternahmen, langfristige Änderungen zu implementieren.

Ganz rezent wurde noch eine Studie zu Natrium-Zufuhr und kardiovaskulärer Mortalität aus den USA veröffentlicht [5]. Untersuchungen mit einem so endgültigen Endpunkt sind doch bemerkenswert. Bei 640.329 Teilnehmern, davon 71,8 % schwarz und 60,9 % weiblichen Geschlechts, mit einem mittleren Alter von 51,3 (Schwarze) bzw. 53,3 Jahren (Weiße), eigneten sich in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,8 Jahren 17.811 Todesfälle, davon 5701 mit kardiovaskulärer Ursache. Über validierte Ernährungsfragebögen wurde der Kochsalzkonsum und damit die Natriumzufuhr erhoben. Etwa 80 % überschritten die empfohlene Menge von 2300 mg Natrium pro Tag, davon 36 % aller Probanden um mehr als das Doppelte (> 10 g/d NaCl). Je 1000 mg Anstieg der Natriumzufuhr erhöhte sich die Hazard Ratio für kardiovaskuläre Mortalität um 7 %, für koronare Herzkrankheit um 8 %. Insgesamt kommen die Autoren zum Schluss, dass ca. 10–30 % der kardiovaskulären Sterblichkeit mit erhöhter Kochsalzzufuhr assoziiert ist. Hypertonie bestand bei 46–62 % der Teilnehmer, die Angaben in der Publikation bezogen sich auf Klassen der Menge an Natriumzufuhr. Eine Analyse hinsichtlich Bedeutung der Hypertension für die Mortalität erfolgte nicht, das Studiendesign mit Untersuchung nur bei Studieneinschluss hätte eine solche Analyse nicht zugelassen. Dennoch muss das Ergebnis nachdenklich machen [5].

In Summe bleibt es spannend: Klar ist, dass es keinerlei Hinweise auf nachteilige Effekte einer verminderten Kochsalzzufuhr gibt. Selbstverständlich ist eine „Nutzts nichts, so schadet's auch nicht“-Einstellung („Ess' ma halt weniger Salz“) für eine Wissenschafts-basierte Ernährungsempfehlung schlicht ungenügend, valide Daten sind zu fordern. Die hier vorgestellte Arbeit von Gupta und Mitarbeitern [1], unterstützt von weiteren Studien [3–5], sind aber jedenfalls Schritte in die vermutlich richtige Richtung.

Literatur:

1. Gupta DK, Lewis CE, Varady KA, et al. Effect of dietary sodium on blood pressure. A crossover trial. *JAMA* 2023; 330: 2258–66.
2. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, et al. CARDI: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1105–16.
3. Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021; 385: 1067–77.
4. Yuan Y, Jin A, Neal B, et al. Salt substitution and salt-suppl restriction for lowering blood pressure in elderly care facilities: a cluster-randomized trial. *Nature Med* 2023; 29: 973–81.
5. Yoon HS, Cai Q, Yang JJ, et al. Sodium intake and cause-specific mortality among predominantly low-income black and white US residents. *JAMA Network Open* 2024; 7: e243802.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Friedrich Prischl
Klinikum Wels-Grieskirchen

Modulverantwortlicher für Nephrologie an der Medizinischen
Fakultät der Johannes Kepler Universität Linz
A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42
E-Mail: friedrich.prischl@klinikum-wegr.at

■ RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the KARDIA-1 randomized clinical trial

Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. for the KARDIA-1 Study Group. JAMA 2024; 331: 740–9

Abstract

Importance: Angiotensinogen is the most upstream precursor of the renin-angiotensin-aldosterone system, a key pathway in blood pressure (BP) regulation. Zilebesiran, an investigational RNA interference therapeutic, targets hepatic angiotensinogen synthesis.

Objective: To evaluate antihypertensive efficacy and safety of different zilebesiran dosing regimens.

Design, setting, and participants: This phase-2, randomized, double-blind, dose-ranging study of zilebesiran vs placebo was performed at 78 sites across 4 countries. Screening initiation occurred in July 2021 and the last patient visit of the 6-month study occurred in June 2023. Adults with mild to moderate hypertension, defined as daytime mean ambulatory systolic BP (SBP) of 135 to 160 mm Hg following antihypertensive washout, were randomized.

Interventions: Randomization to 1 of 4 subcutaneous zilebesiran regimens (150, 300, or 600 mg once every 6

months or 300 mg once every 3 months) or placebo (once every 3 months) for 6 months.

Main outcomes and measures: The primary endpoint was between-group difference in least-squares mean (LSM) change from baseline to month 3 in 24-hour mean ambulatory SBP.

Results: Of 394 randomized patients, 377 (302 receiving zilebesiran and 75 receiving placebo) comprised the full analysis set (93 black patients [24.7%]; 167 [44.3%] women; mean [SD] age, 57 [11] years). At 3 months, 24-hour mean ambulatory SBP changes from baseline were -7.3 mm Hg (95% CI, -10.3 to -4.4) with zilebesiran, 150 mg, once every 6 months; -10.0 mm Hg (95% CI, -12.0 to -7.9) with zilebesiran, 300 mg, once every 3 months or every 6 months; -8.9 mm Hg (95% CI, -11.9 to -6.0) with zilebesiran, 600 mg, once every 6 months; and 6.8 mm Hg (95% CI, 3.6-9.9) with placebo. LSM differences vs placebo in change from baseline to month 3 were -14.1 mm Hg

(95% CI, -19.2 to -9.0; $P < .001$) with zilebesiran, 150 mg, once every 6 months; -16.7 mm Hg (95% CI, -21.2 to -12.3; $P < .001$) with zilebesiran, 300 mg, once every 3 months or every 6 months; and -15.7 mm Hg (95% CI, -20.8 to -10.6; $P < .001$) with zilebesiran, 600 mg, once every 6 months. Over 6 months, 60.9% of patients receiving zilebesiran had adverse events vs 50.7% patients receiving placebo and 3.6% had serious adverse events vs 6.7% receiving placebo. Nonserious drug-related adverse events occurred in 16.9% of zilebesiran-treated patients (principally injection site reactions and mild hyperkalemia) and 8.0% of placebo-treated patients.

Conclusions and relevance: In adults with mild to moderate hypertension, treatment with zilebesiran across a range of doses at 3-month or 6-month intervals significantly reduced 24-hour mean ambulatory SBP at month 3.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04936035.

RNA-Interferenz mit Zilebesiran bei milder bis moderater Hypertonie: die randomisierte klinische KARDIA-1-Studie

Angiotensinogen ist ein vorwiegend in der Leber synthetisiertes Protein, das die Vorstufe für alle Hormone des RAAS und somit einen Schlüssel bei der Blutdruckregulierung darstellt. Zilebesiran ist ein synthetisches RNA-Interferenzmolekül, das die hepatische Angiotensinogensynthese hemmt. Die Verabreichung erfolgt alle 3 oder 6 Monate s.c. Eine im NEJM publizierte Phase-1-Studie beweist den „Proof of Concept“.

Hier handelt es sich um eine Phase-2-Studie. Diese ist randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert und wurde an 78 Zentren in Kanada, der Ukraine, des UK und den USA durchgeführt. Untersucht wurden auch verschiedene Dosierungen.

Design: Es wurden 394 erwachsene Patienten mit mildem oder moderatem Hochdruck randomisiert; sie erhielten entweder Zilebesiran s.c. oder Placebo s.c. Alle antihypertensiven Medikamente wurden in einer „wash out“-Phase abgesetzt und Zilebesiran 150 mg, 300 mg, 600 mg alle 6 Monate oder 300 mg alle 3 Monate oder Placebo alle 3 oder 6 Monate s.c. verabreicht. Nach 3 Monaten durften zusätzliche orale antihypertensive Medikamente wieder eingeleitet werden. Die Patienten

waren im Schnitt Mitte Fünfzig, knapp die Hälfte waren Frauen, zwei Drittel waren Kaukasier. Der Blutdruck war etwas über 140/80 mmHg in der 24h-Messung eingestellt, die eGFR betrug im Schnitt um 80 ml/min.

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war die Veränderung des 24-Stunden-Blutdrucks systolisch und diastolisch sowie des Office-Blutdrucks.

Ergebnisse: Es zeigten sich im Vergleich von Baseline zu den Messungen nach 3 Monaten zwischen Zilebesiran und Placebo folgende Veränderungen in der 24h-Blutdruckmessung: -14,1 mmHg (95 % CI, -19,2 bis -9,0) für Zilebesiran 150 mg alle 6 Monate, -16,7 mmHg (95 % CI, -21,2 bis -12,3) für Zilebesiran 300 mg alle 3 Monate oder alle 6 Monate und -15,7 mmHg (95 % CI, -20,8 bis -10,6) für Zilebesiran 600 mg alle 6 Monate ($p < 0,001$ für alle Vergleiche).

Sicherheit: 60,9 % der Patienten unter Zilebesiran versus 50,7 % in der Placebogruppe hatten innerhalb von 6 Monaten unerwünschte Ereignisse. Diese waren alle leicht. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs) unter Zilebesiran wurden in 3,6 %, unter Placebo in 6,7 % beschrieben. Die meisten unerwünschten Ereignisse, die auf die Studienmedikation zurück-

geführt wurden, waren milde Reaktionen an der Einstichstelle sowie milde Hyperkaliämien, die keinen Therapieabbruch notwendig machten.

Zusammenfassung: Das Präparat scheint eine stabile – klinisch relevante – Blutdrucksenkung über 3–6 Monate nach einmaliger Verabreichung zu bewirken. Nebenwirkungen waren auf Placeboniveau. Milde Reaktionen an der Einstichstelle wurden vermerkt. Es traten keine relevanten Hypotonien auf, eine milde Hypotonie in der Behandlungsgruppe wurde mit einer Gabe von Kochsalz-Lösung behandelt.

Kommentar und Fazit

Interessant wäre Zilebesiran als Basistherapie bei Patienten mit Bluthochdruck, eine Erweiterung durch orale Medikamente ist möglich. Eine häufige Ursache für resistenten oder schlecht eingestellten Blutdruck – die fehlende Adhärenz – könnte mit dieser Therapieoption umgangen werden. Das Präparat scheint sicher zu sein.

Wir warten mit Spannung auf die Phase-III-Studien!

Korrespondenzadresse:

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

Blutdruck Ziel

Cenipres®

1 Tablette
24h-Wirkung

GPB/CEN 240201

Fachkurzinformation siehe Seite 10

Gebro Pharma

■ Effect of Tai Chi vs aerobic exercise on blood pressure in patients with prehypertension

Li X et al. JAMA Network Open 2024; 7: e2354937

Abstract

Importance: Prehypertension increases the risk of developing hypertension and other cardiovascular diseases. Early and effective intervention for patients with prehypertension is highly important.

Objective: To assess the efficacy of Tai Chi vs aerobic exercise in patients with prehypertension.

Design, setting, and participants: This prospective, single-blinded randomized clinical trial was conducted between July 25, 2019, and January 24, 2022, at 2 tertiary public hospitals in China. Participants included 342 adults aged 18 to 65 years with prehypertension, defined as systolic blood pressure (SBP) of 120 to 139 mmHg and/or diastolic BP (DBP) of 80 to 89 mmHg.

Interventions: Participants were randomized in a 1:1 ratio to a Tai Chi group (n = 173) or an aerobic exercise group

(n = 169). Both groups performed four 60-minute supervised sessions per week for 12 months.

Main outcomes and measures: The primary outcome was SBP at 12 months obtained in the office setting. Secondary outcomes included SBP at 6 months and DBP at 6 and 12 months obtained in the office setting and 24-hour ambulatory BP at 12 months.

Results: Of the 1189 patients screened, 342 (mean [SD] age, 49.3 [11.9] years; 166 men [48.5%] and 176 women [51.5%]) were randomized to 1 of 2 intervention groups: 173 to Tai Chi and 169 to aerobic exercise. At 12 months, the change in office SBP was significantly different between groups by -2.40 (95% CI, -4.39 to -0.41) mmHg (P = .02), with a mean (SD) change of -7.01 (10.12) mmHg in the Tai Chi group vs -4.61 (8.47) mmHg in the

aerobic exercise group. The analysis of office SBP at 6 months yielded similar results (-2.31 [95% CI, -3.94 to -0.67] mmHg; P = .006). Additionally, 24-hour ambulatory SBP (-2.16 [95% CI, -3.84 to -0.47] mmHg; P = .01) and nighttime ambulatory SBP (-4.08 [95% CI, -6.59 to -1.57] mmHg; P = .002) were significantly reduced in the Tai Chi group compared with the aerobic exercise group.

Conclusions and relevance: In this study including patients with prehypertension, a 12-month Tai Chi intervention was more effective than aerobic exercise in reducing SBP. These findings suggest that Tai Chi may help promote the prevention of cardiovascular disease in populations with prehypertension.

Trial registration: Chinese Clinical Trial Registry Identifier: ChiCTR1900024368.

Auswirkung von Tai Chi vs. aerobes Training auf den Blutdruck von Patienten mit Prähypertonie

Prähypertonie steigert das Risiko, eine arterielle Hypertonie und eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. In der vorgestellten Arbeit bezieht sich der Begriff „Prähypertonie“ nach den amerikanischen Richtlinien auf einen Blutdruckbereich mit systolischen Werten von 120–139 mmHg und diastolischen Werten von 80–89 mmHg. In den europäischen Leitlinien gelten „großzügigere“ Werte als normal (120–129/80–84 mmHg) oder als hochnormal (130–139/85–89 mmHg). Unabhängig davon werden Life-Style-Modifikationen zur Behandlung einer Prähypertonie/hochnormalen Hypertonie von allen Richtlinien empfohlen. Vor allem aerobes Training ist als blutdrucksenkend bekannt, die Ausübung ist jedoch häufig kostenintensiv oder auf Grund der räumlichen Verhältnisse kaum möglich.

In dieser prospektiven randomisierten Studie von Xinye Li et al. (publiziert 2024 im JAMA Cardiology) wurden 342 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren 1:1 zu viermal 60 Minuten pro Woche aerobes Training oder Tai Chi zugeteilt. Primärer Endpunkt war der Office-Blutdruck nach 12 Monaten, der sekundäre Endpunkt waren Office-Blutdruckwerte nach 6 bis 12 Monaten und 24-Stunden-Blutdruck nach 12 Monaten.

Aerobes Training (Stiegensteigen, Joggen, forciertes Gehen oder Radfahren) als auch Tai Chi wurde mit 10-minütigem Aufwärmen, 40-minütigem Kernttraining und 10-minütiger Erholungsphase durchgeführt. Tai Chi, auch als Schattenboxen

bekannt, ist eine chinesische Kampfsportart, die körperliche Betätigung mit Meditation verbindet. Es konnte in früheren Studien bereits eine blutdrucksenkende Wirkung nachgewiesen werden.

Nach 12 Monaten zeigte sich eine signifikant ausgeprägtere Blutdrucksenkung des Office-Blutdrucks von 7 mmHg in der Tai-Chi-Gruppe im Vergleich zu aerobem Training mit 4,6 mmHg. Ähnliches konnte bereits nach 6 Monaten gesehen werden.

In der 24-Stunden-Blutdruckmessung zeigte sich, dass der systolische Blutdruck in der Tai-Chi-Kohorte im Vergleich zur Gruppe mit aerobem Training signifikant über 24 Stunden, noch ausgeprägter im nächtlichen Intervall gesenkt werden konnte.

Bereits in früheren Studien mit kleineren Fallzahlen und eingeschränkter statistischer Qualität wurden Entspannungsübungen, wie beispielsweise Yoga, als blutdrucksenkend beschrieben. Die blutdrucksenkende Wirkung körperlichen Trainings ist bekannt. Anhand solcher Studien können Patientinnen und Patienten dazu ermutigt werden, sich nicht nur körperlich zu betätigen, um den Blutdruck zu verbessern, sondern eine Sportart wie Tai Chi zu wählen, welche eine zusätzliche Komponente des „Zur Ruhe Kommens“, weit gefasst als sympathikolytisch zu interpretieren, anbietet.

Wünschenswert wären in Zukunft Studien, die in ähnlicher Qualität wie die hier vorgestellte die potenziellen Ziele wie

„digital detox“, Yoga oder Psychotherapie untersuchen. Als Randbemerkung sei erwähnt, dass die letzte prominent publizierte Studie (New England Journal of Medicine) zur potentiellen Blutdrucksenkung durch Psychotherapie aus dem Jahr 1976 stammt. Stressreduzierende Faktoren werden wohl in Zukunft eine wichtigere Rolle in der Blutdruckbehandlung spielen.

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

Hypertension News-Screen

J. Auer

■ Zilebesiran – an RNA interference therapeutic agent for hypertension

Desai AS et al. *N Engl J Med* 2023; 389: 228–38

Abstract

Background: Angiotensinogen is the sole precursor of angiotensin peptides and has a key role in the pathogenesis of hypertension. Zilebesiran, an investigational RNA interference therapeutic agent with a prolonged duration of action, inhibits hepatic angiotensinogen synthesis.

Methods: In this phase-1 study, patients with hypertension were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either a single ascending subcutaneous dose of zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400, or 800 mg) or placebo and were followed for 24 weeks (Part A). Part B assessed the effect of the 800-mg dose of zilebesiran on blood pressure under low- or high-salt diet conditions, and Part E the effect of that dose when coadministered with irbesartan. End

points included safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, and the change from baseline in systolic and diastolic blood pressure, as measured by 24-hour ambulatory blood-pressure monitoring.

Results: Of 107 patients enrolled, 5 had mild, transient injection-site reactions. There were no reports of hypotension, hyperkalemia, or worsening of renal function resulting in medical intervention. In Part A, patients receiving zilebesiran had decreases in serum angiotensinogen levels that were correlated with the administered dose ($r = -0.56$ at week 8; 95% confidence interval, -0.69 to -0.39). Single doses of zilebesiran (> 200 mg) were associated with decreases in systolic blood pressure (> 10 mmHg) and diastolic blood

pressure (> 5 mmHg) by week 8; these changes were consistent throughout the diurnal cycle and were sustained at 24 weeks. Results from Parts B and E were consistent with attenuation of the effect on blood pressure by a high-salt diet and with an augmented effect through coadministration with irbesartan, respectively.

Conclusions: Dose-dependent decreases in serum angiotensinogen levels and 24-hour ambulatory blood pressure were sustained for up to 24 weeks after a single subcutaneous dose of zilebesiran of 200 mg or more; mild injection-site reactions were observed. (Funded by Alnylam Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov number, NCT03934307; EudraCT number, 2019-000129-39)

Zilebesiran – ein RNA-Interferenz-basiertes Therapeutikum gegen Bluthochdruck

Hintergrund: Angiotensinogen ist die einzige Vorstufe von Angiotensinpeptiden und spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von Bluthochdruck. Zilebesiran, ein in der Erprobung befindliches Therapeutikum mit verlängerter Wirkungsdauer, welches RNA-Interferenz-Technologie anwendet, hemmt die hepatische Angiotensinogensynthese.

Methoden: In dieser Phase-1-Studie wurden Patienten mit Bluthochdruck im Verhältnis 2:1 nach dem Zufallsprinzip entweder einer einzelnen aufsteigenden subkutanen Dosis Zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400 oder 800 mg) oder Placebo zugeteilt und für 24 Wochen nachbeobachtet (Teil A). In Teil B wurde die Wirkung der 800-mg-Dosis von Zilebesiran auf den Blutdruck bei salzarmer oder salzreicher Ernährung untersucht, in Teil E die Wirkung dieser Dosis bei gleich-

zeitiger Gabe von Irbesartan. Zu den Endpunkten gehörten Sicherheit, pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften sowie die Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert. Der Blutdruck wurde mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung ermittelt.

Ergebnisse: Von den 107 eingeschlossenen Patienten hatten 5 Patienten leichte, vorübergehende Reaktionen an der Injektionsstelle. Es gab keine Berichte über Hypotonie, Hyperkaliämie oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die eine medizinische Intervention erforderlich machten. In Teil A kam es bei Patienten, die Zilebesiran erhielten, zu einem Rückgang des Angiotensinogenspiegels im Serum, welcher mit der verabreichten Dosis korrelierte ($r = -0,56$ in Woche 8; 95 %-Konfidenzintervall $-0,69$ bis $-0,39$). Eine singuläre Dosis von Zilebesiran (≥ 200 mg) war bis Woche 8 mit einem Abfall

des systolischen Blutdrucks (> 10 mmHg) und des diastolischen Blutdrucks (> 5 mmHg) verbunden. Diese Absenkungen des Blutdruckes waren während des gesamten Tageszyklus konsistent und waren auch nach 24 Wochen noch anhaltend. Die Ergebnisse aus Teil B und E zeigen eine Abschwächung der Wirkung auf den Blutdruck durch eine salzreiche Ernährung bzw. eine verstärkte Wirkung durch die gleichzeitige Gabe von Irbesartan.

Schlussfolgerungen: Nach einer subkutanen Einzeldosis Zilebesiran von 200 mg oder mehr hielt die dosisabhängige Abnahme des Angiotensinogenspiegels im Serum und die Reduktion des ambulanten 24-Stunden-Blutdrucks bis zu 24 Wochen an. Es wurden als Nebenwirkungen lediglich leichte Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Kommentar und Fazit

1) Seit fast 20 Jahren werden zahlreiche neue Medikamentenklassen zur Bluthochdruckbehandlung in klinischen Studien getestet. Diese Medikamente wirken in der Regel präziser als frühere Medikamente, haben weniger Nebenwirkungen, sind anwenderfreundlich und haben eine längerfristige Wirkung. Einige vielversprechende neue Ansätze umfassen nicht-steroidale Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Finerenon), Aldosteron-Synthase-Inhibitoren (z. B. Baxdrostat), Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprocitan), duale Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (z. B. Sacubitril-Valsartan) und RNA-Therapeutika.

2) Sehr interessant sind RNA-Therapeutika vor allem im Zusammenhang mit Non-Adhärenz, da sie als Injektion alle paar Monate verabreicht werden können.

3) Zilebesiran ist die erste Substanz, mit der versucht wird, die **RNA-Interferenz-Technologie** in der Hypertonitherapie zu etablieren.

4) Zilebesiran **hemmt die hepatische Angiotensinogensynthese** über einen verlängerten Zeitraum von zumindest 24 Wochen.

5) Einmalig subkutan verabreichte Dosen von Zilebesiran führten zu einer **Abnahme des Angiotensinogenspiegels** im Serum, die mit der verabreichten Dosis korrelierte.

6) Einmalig subkutan verabreichte Dosen von Zilebesiran (≥ 200 mg) waren zum Nachuntersuchungszeitpunkt von Woche 8 mit einem **Abfall des systolischen Blutdrucks** (> 10 mmHg) **und des diastolischen Blutdrucks** (> 5 mmHg) assoziiert. Diese Blutdrucksenkungen waren während des gesamten Tageszyklus konsistent und waren **auch nach 24 Wochen noch nachweisbar**.

7) Durch eine salzreiche Ernährung konnte eine Abschwächung der Wirkung auf den Blutdruck beobachtet werden. Durch die gleichzeitige Gabe von Irbesartan wurde eine verstärkte Blutdruckwirkung von Zilebesiran festgestellt.

8) Zilebesiran war **gut verträglich**. Symptomatische Blutdruckabfälle, Hyperkaliämie oder behandlungsbedürftige renale Funktionsstörungen wurden nicht beobachtet. Es wurden leichte Reaktionen an der Injektionsstelle festgestellt.

9) **Zukünftige Studien** werden nicht nur die **Effektivität**, sondern auch die **Sicherheit** dieser Therapiestrategie weiter beurteilen müssen. Vorsicht ist jedenfalls bei Zuständen geboten, bei denen eine akute Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems erforderlich ist, wie etwa beim Kreislaufschock, bei schwerer Hypotension, bei Hypovolämie und in der Schwangerschaft. In Notfallsituationen können zur vorübergehenden Wirkungsantagonisierung von Zilebesiran beispielsweise Vasopressoren, Kochsalzinfusionen und Fludrokortison angewendet werden.

10) Zur Erhöhung der Sicherheit dieser Therapiestrategie wurde daher bereits eine Plattform namens REVERSIR als „**Antidot**“ entwickelt, die die siRNA-vermittelte Gen-Stummschaltung schnell und wirksam antagonisieren kann. Diese Plattform verwendet ein GalNAc-konjugiertes Einzelstrang-Oligonukleotid mit hoher Affinität, das zum siRNA-Leitstrang komplementär ist und die siRNA-Aktivität antagonisiert.

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

Univ.-Prof. Dr. Dieter Magometschnigg (1944–2023)

Mit tiefer Bestürzung haben wir vom Ableben von Univ.-Prof. Dr. Dieter Magometschnigg, der am 15. November 2023 plötzlich und unerwartet am Weg in sein geliebtes Institut für Hypertoniker verstorben ist, erfahren.



Dieter Magometschnigg wurde 1944 in Rothleiten in der Obersteiermark geboren. Nach dem Gymnasium studierte er Medizin an der Universität Wien und promovierte 1970. Am Wiener AKH absolvierte er die weitere Ausbildung, die er 1978 mit dem Facharzt für Innere Medizin abschloss. Die weitere Karriere führte über die Klinische Pharmakologie (Facharztanerkennung 1982) zum Universitätslektorat für Innere Medizin (seit 1983). Er trug seit 1995 den Titel eines außerordentlichen Universitätsprofessors. Professor Magometschnigg war von 1986 bis 1991 erster Vorsitzender der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Pharmakologie, von 1991 bis 1995 deren stellvertretender Vorsitzender und seit 1996 deren Sekretär. Er war Gründungsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie, lange Jahre im Vorstand und von 2000 bis 2002 Präsident der Österreichischen Hochdruckliga. In dieser Funktion war er für viele von uns ein wichtiger Mentor und Brückenbauer.

Dieter Magometschnigg war eine ganz wesentliche Stimme für das Thema „Bluthochdruck“ in Österreich. Unermüdlich kümmerte er sich darum, Bewusstsein für die Gefahren des Bluthochdrucks in der Bevölkerung zu schaffen. Hier, wie in vielen anderen Bereichen, war er oft seiner Zeit voraus. „Seine“ Wiener Herz-Kreislauf-Events, die er über 2 Jahrzehnte regelmäßig veranstaltete, sind ein Beispiel seiner Bemühungen für erfolgreiche Öffentlichkeitsarbeit zum Thema Bluthochdruck und kardiovaskuläre Prävention. Die Blutdruckselbstmessung wurde, schon lange bevor sie in internationalen Guidelines Beachtung gefunden hat, von ihm favorisiert und frühzeitig in Österreich etabliert. Bis zuletzt war er, oft auch am Wochenende, in seinem „Institut für Hypertoniker“, dem einzigen privaten Forschungsinstitut, das sich primär dem Thema Bluthochdruck widmete, tätig. Dieter Magometschnigg war Neuerungen wie etwa der Pulswellenanalyse stets aufgeschlossen. Mit seiner Erfindung der Blutdruck-SMS, die von so vielen Patienten als

wesentliche Hilfe in ihrem „Blutdruck-Alltag“ angenommen wurde, darf man ihn wohl auch als Vorreiter der Telemedizin in Österreich bezeichnen.

Der Name Dieter Magometschnigg wird in Österreich mit dem Thema Bluthochdruck immer verbunden bleiben. „Mago“, wie er in hypertensiologischen Kreisen liebe-, aber gleichzeitig respektvoll genannt wurde, wird uns als innovatives und diskussionsfreudiges Mitglied der österreichischen Hochdruckliga und der deutsch-österreichisch-schweizerischen Gesellschaft für arterielle Gefäßsteifigkeit fehlen – wir werden ihn sehr vermissen!

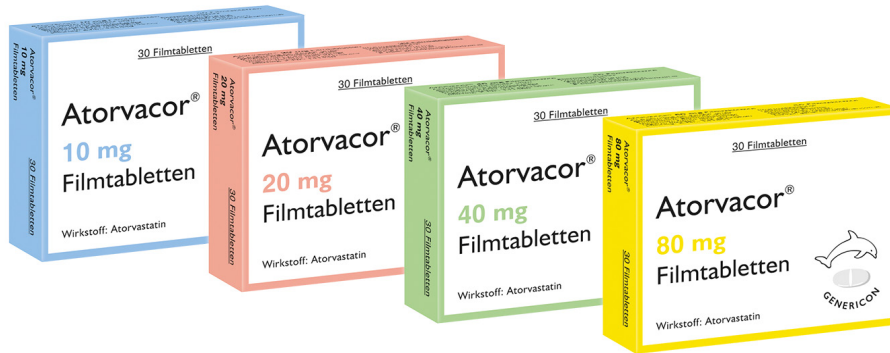
Der berufliche Werdegang von Dieter Magometschnigg war – wie geschildert – eindrucksvoll. Trotzdem muss die bloße Darstellung seiner Leistungen ohne Involvement seiner Persönlichkeit wie eine vergilbte Fotografie wirken, kühl und farblos. Fatal, denn gerade das Wesen des Dieter Magometschnigg machte uns privat, wie beruflich immer wieder sprachlos und bleibt allen, die ihn situativ erleben durften, in ewiger Erinnerung. Herausragend waren seine charakterliche Wärme und seine geradezu unbezwingbare Empathie. Nicht nur seine Angehörigen, auch seine Patienten liebten ihn dafür und sie sahen in ihm neben dem Arzt immer auch den ehrlich bemühten Menschen in schweren Zeiten.

Dieter Magometschnigg war immer in Bewegung. Ein stetig fortschreitender zukunftsorientierter Zeitgenosse, nicht nur in „seiner“ Wissenschaft, auch in seinem privaten Umfeld. Davon zeugt die mit seiner Frau Elisabeth liebevoll gestaltete Wohnung voller Skulpturen und Bilder wichtiger aktueller Künstler, sowie die Liebe zu allen schönen Künsten. Seine lebensbejahende Lebensart, seine hervorragende Kochkunst, viele leidenschaftliche, aber auch witzige und charmante Diskussionen werden uns immer in Erinnerung bleiben.

RIP!

*Sabine Perl, Thomas Weber und Bruno Watschinger (ÖGH)
Johannes Baulmann (DeGAG)
Heinrich Magometschnigg (Cousin)*

Atorvacor® – Das neue Atorvastatin von Genericon



In den aktuell gültigen ESC-Guidelines zum Management von Dyslipidämien werden hochpotente Statine als Mittel der Wahl zur LDL-C-Senkung empfohlen [1]. Für Hochrisiko-Patienten ist eine Senkung von mindestens 50 % vom Ausgangswert angezeigt, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren.

Atorvastatin ermöglicht eine Reduktion des LDL-Cholesterins um bis zu 61 % und eine Erniedrigung der Triglyceride um bis zu 33 % [2]. Das bringt noch mehr Patienten in den gewünschten Zielbereich.

Dafür bietet Ihr heimischer Partner Genericon ab sofort ein neues Atorvastatin: Atorvacor®. Das frei aus der Grünen Box verordenbare Atorvacor® ist in den Dosisstärken 10 mg, 20 mg, 40 mg und

80 mg zu je 30 Stück verfügbar. Die teilbaren Filmtabletten ermöglichen eine komfortable Dosistitration und Doseinstellung [3]. Zudem wird die Anwendungssicherheit erhöht, da die Filmtabletten mit den Ziffern der jeweiligen Dosisstärke geprägt sind.

Auch der ökonomische Aspekt spricht für sich: Atorvacor® ist das günstigste Atorvastatin am österreichischen Markt [4]. Das spart jede Menge Verordnungsbudget ein und ermöglicht eine preiswerte, qualitativ hochwertige Therapie für Ihre Patientinnen und Patienten.

Ganz gemäß dem Motto von Genericon: Gesundheit für alle!

Atorvastatine gibt es viele, aber nur eines, das in Ihrer Computer-Liste als Erstes aufscheint und somit Ihren Ordinations-

alltag erleichtert – ATORVACOR®, das neue Atorvastatin von Genericon [5].

Literatur:

1. 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.
2. Für weitere Informationen siehe aktuell gültige Fassung der Fachinformation Atorvacor® unter: <https://aspregister.basg.gv.at>
3. Atorvacor® 10 mg Filmtabletten: Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.
4. WVZ, Stand 04/2024.
5. Laut Abfrage WVZ bei Eingabe von „Ator“, Stand WVZ 04/2024.

Weitere Information:

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
A-8054 Graz, Hafnerstraße 211
E-Mail: genericon@genericon.at

Fachkurzinformation zu obigem Text und zum Inserat auf Seite 17

Atorvacor® 10 mg Filmtabletten. Atorvacor® 20 mg Filmtabletten. Atorvacor® 40 mg Filmtabletten. Atorvacor® 80 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 10 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat). Jede Filmtablette enthält 20 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat). Jede Filmtablette enthält 40 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat). Jede Filmtablette enthält 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium-Trihydrat). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Atorvacor® 10 mg Filmtablette enthält 48,23 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 45,85 mg Lactose. Jede Atorvacor® 20 mg Filmtablette enthält 96,46 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 91,63 mg Lactose. Jede Atorvacor® 40 mg Filmtablette enthält 192,92 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 183,27 mg Lactose. Jede Atorvacor® 80 mg Filmtablette enthält 385,84 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 366,53 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Calciumcarbonat, Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Copovidon, Crospovidon Typ B, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Talkum. Filmüberzug: Hypromellose (E464), Macrogol 400, Titandioxid (E171). **Anwendungsgebiete:** *Hypercholesterinämie:* Die Anwendung von Atorvacor® ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyceridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvacor® ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt - zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. *Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen:* Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Atorvacor® ist kontraindiziert bei Patienten: mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwerts; in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6); die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA- Reduktasehemmer. ATC-Code: C10AA05. **Atorvacor® 10 mg Filmtabletten, Atorvacor® 20 mg Filmtabletten, Atorvacor® 40 mg Filmtabletten, Atorvacor® 80 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

2024_05_Atorvacor_1_LfH_01_01



**Bis zu 90 % der Patient:innen
erreichen Ihre Blutdruckziele
mit einer Dreifachkombination¹**

AMLODIPIN
VALSARTAN
HCT SANDOZ*

* Das Produkt stellt eine Behandlungsoption aus dem Sandoz-Produktportfolio dar. Auch andere (nicht von Sandoz vertriebene) behördlich zugelassene Arzneimittel sind als Dreifachkombination bei Hypertonie verfügbar.

Referenz: 1. Mancía G et al. J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.

Die aktuelle Fachkurzinformation ist auf Seite 23.

Zentral in der
Blutdrucktherapie^{1*}

Hemmt den
überaktivierten Sympathikus
zentral und in der Niere
und senkt den Blutdruck^{1,6}



Altersbedingte
Hypertonie²



Metabolisches
Syndrom^{3,4,5}



Hypertoniker mit
Niereninsuffizienz^{1**,2}



Stressbedingte
Hypertonie⁶



Perimenopausale Disposition⁷



wirksam¹



verträglich¹



einfach¹⁺



1 Tab/Tag
1-0-0



2 Tab/Tag
1-0-1



NACH 4 WO
Erhöhung
möglich¹

UNSER SERVICE
FÜR SIE

Einfach QR-Code scannen!



1. Fachinformation Stand Februar 2021: *bezogen auf den Wirkmechanismus **Siehe Punkt 4.2: Bei Niereninsuffizienz bis zu einer Kreatinin-clearance > 15 ml/min keine Anpassung der Dosierung erforderlich + bezogen auf das Dosierschema 2. Luccioni R et al., Presse Med 1995; 24:1857-64 (725 Hypertoniker mit Niereninsuffizienz, Dauer: 1 Jahr, Ziel: SBP/DBP Reduktion) 3. Achnikov D et al., Curr Med. Res. and Opinion 2005; 21,1,P1-P7, Paper 2830 (24 Patienten mit Hypertonie und metabolischem Syndrom, Dauer: 12 Wochen, Ziel: SBP/DBP Reduktion, Auswirkung auf Blutfett- und Blutglukoselevel) 4. Huggett R et al., Hypertension 2004; 44:847-852 (69 Patienten: Vergleich von Patienten mit Hypertonie u/o Metabolischem Syndrom zur normotensiven Kontrollgruppe, Ziel: Messung der sympathisch regulierten Vasokonstriktorenaktivität) 5. Konrady AO et al., Journal of Human Hypertension 2006; 1-9, (37 Patienten mit Hypertonie, Dauer: 26 Wochen, Ziel: Effekt auf Lipid- und Glukosestoffwechsel, kardiovaskuläres Remodelling bei Hypertonie im Vergleich zu Atenolol) 6. Esler M et al., J of Hypertens 2004; 22:1529-1534 (15 Patienten mit Hypertonie, Dauer: 6 Wochen, Ziel: sympatholytische und blutdrucksenkende Aktivität in Ruhe und bei reflektorischer Sympathikusaktivierung) 7. Kawecka-Jaszcz K et al., Blood Pressure 2006; 15:51-58 (55 perimenopausale Frauen mit leichter bis moderater essentieller Hypertonie, Dauer: 3 Monate, Ziel: antihypertensiver Effekt und Einfluss auf Lebensqualität).

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 Kreatinin-clearance >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 (Kreatinin-clearance <15 ml/min), - in Kombination mit Sulfoprid (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. 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: Sulfoprid. 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 Sulfoprid), trizyklische Antidepressiva, andere Antihypertonika. Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten: Alpha-Blocker, Amifostin, Corticosteroid und Tetracosactid (systemisch) (außer Hydrocortison), Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate (Analgetika, Antihistaminika und Ersatztherapie), Benzodiazepine, Anxiolytika - andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amiripylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin) andere zentral wirksame Antihypertonika, 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, Adrenerge Mittel, zentral wirkend, Imidazolin-Rezeptorantagonisten. ATC-Code: C02AC06. **Art und Inhalt des Behältnisses:** Polyamid-Al-PVC-Blistersystem mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durchdrückknoten in einer Palschachtel. 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.

SERVIER
moved by you