

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Aktuelles: Rilmenidin, eine  
zentral wirksame antihypertensive  
Substanz – Klinische Ergebnisse und  
Schlussfolgerung einer großen  
nichtinterventionellen Studie [1]  
bei hypertensiven Patienten mit  
Übergewicht**

Fasching P

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2015; 19*

*(1), 28-30*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

Indexed in EMBASE/Scopus

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 Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

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



Ausführliche Informationen  
erhalten Sie unter [boso.at](http://boso.at)

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

# Aktuelles: Rilmenidin, eine zentral wirksame antihypertensive Substanz – Klinische Ergebnisse und Schlussfolgerung einer großen nichtinterventionellen Studie [1] bei hypertensiven Patienten mit Übergewicht

P. Fasching

## ■ Einleitung

Rilmenidin ist eine blutdrucksenkende Substanz, welche durch Modulation der vasomotorischen Steuerzentren im Stammhirnbereich den systemischen Sympathikotonus senkt. Eine (Über-) Aktivierung des sympathischen Nervensystems wird bei einer größeren Gruppe von antihypertensiven Patienten, aber auch bei anderen primären Gesundheitsstörungen wie Nierenerkrankungen und Adipositas beschrieben.

Nach derzeitig gültigen Therapiestandards zählen zentrale Sympathikolytika [2] nicht zu den Erstlinien-Medikamenten zur Behandlung einer essenziellen Hypertonie. Diese Priorisierung führt dazu, dass generell dem erhöhten Sympathikotonus in der Therapie der arteriellen Hypertonie in den letzten Jahren weniger Aufmerksamkeit zukam.

Auf Basis klinischer Studien ist aber belegt, dass ein erhöhter Sympathikotonus zu einem erhöhten Risiko für das Eintreten kardiovaskulärer Komplikationen und zu Insulinresistenz, erhöhter hepatischer Glukoseproduktion, vermehrter Lipolyse, Hyperinsulinämie und letztlich zu manifestem Diabetes mellitus führen kann [3].

In einer großen, gut geplanten und strukturierten nichtinterventionellen Studie (NIS = „Anwendungsbeobachtung“ nach früherer Nomenklatur) wurden die klinische Wirksamkeit und die metabolischen Konsequenzen einer Rilmenidin-Therapie bei übergewichtigen, hypertensiven Patienten im mittleren Lebensalter evaluiert.

## ■ Studiendesign

Diese slowakische Studie erhielt den Namen „Synergy“, wobei das Patientenkollektiv aus der allgemeinmedizinischen Praxis mit „Synergy 1“ bezeichnet wurde, das aus spezialisierter Betreuung mit „Synergy 2“.

Die Einschlusskriterien waren:

- Alter 18–55 Jahre
- Body-Mass-Index  $> 25 \text{ kg/m}^2$
- Neu diagnostizierte Patienten oder Patienten mit unzureichender Blutdruckkontrolle von  $> 140/90 \text{ mmHg}$  trotz Leitlinien-konformer Vorbehandlung
- Patienten, bei denen eine sympathische Überaktivität vermutet wird

- Patienten, welche über Nebenwirkungen unter Betablocker-Therapie\* berichten

Ausgeschlossen waren Patienten

- mit Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Rilmenidin,
- mit bereits eingetretenen Komplikationen (z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Nierenfunktionseinschränkung etc.),
- mit einer vorbestehenden Dreifach- und Fixkombination von Antihypertensiva und
- die mit anderen Sympathikotonus-beeinflussenden Medikamenten (also Betablocker bei indizierter Betablocker-Therapie) bereits behandelt wurden.

Ab Einschluss in die Studie zum Zeitpunkt M0 erhielten die Patienten eine Tablette Rilmenidin (Iterium® 1 mg Tablette) 1× täglich. Nach einem Monat erfolgte die erste Nachkontrolle. War der Praxisblutdruck weiterhin  $> 140/90 \text{ mmHg}$ , wurde die Dosis von Rilmenidin auf 2× 1 Tablette täglich gesteigert. Die Evaluierung des Therapieerfolges erfolgte nach weiteren 2 Monaten zum Zeitpunkt M3.

Folgende Untersuchungen wurden bei allen Patienten durchgeführt:

1. Anthropometrische Daten wie Alter, Körpergröße, Gewicht, Bauchumfang
2. Dreimalige Blutdruckmessung zu den Zeitpunkten M0, M1 und M3
3. Evaluierung der „klinischen Dominanz von Sympathikus oder Parasympathikus im vegetativen Nervensystem“ anhand eines klinischen Symptom-Fragebogens
4. Intravenöse Blutabnahme zur Bestimmung der Nüchtern-glukose, des Serum-Kreatininwertes, der Elektrolytkonzentration von Natrium und Kalium und der Lipidparameter (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride)

Bei jenen Patienten in Betreuung von Internisten und Kardiologen wurde zusätzlich ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und das Valsalva-Manöver zur Bestimmung der höchsten und niedrigsten Pulsfrequenz während des Manövers durchgeführt.

\*Fachinformation Iterium® Stand Februar 2014. Siehe Punkt 4.5: Nicht empfohlene Kombination mit Betablocker bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

## ■ Patientenkollektiv

Im allgemeinmedizinischen Bereich wurden insgesamt 1735 Patienten in die Beobachtungsstudie eingeschlossen, wobei 1569 Patienten die komplette Studienevaluierung abschlossen (683 Männer, 886 Frauen; mittleres Lebensalter  $53,1 \pm 10$  Jahre). In den Synergy-2-Studienarm wurden von Internisten und Kardiologen insgesamt 553 Patienten rekrutiert, wovon 494 Patienten (200 Männer und 294 Frauen) die Studie abschlossen.

## ■ Ergebnisse

Bei der gesamten Studienkohorte (Synergy 1 und Synergy 2) kam es zu einer signifikanten Gewichtsreduktion von 88,4 kg auf 87,0 kg ( $p < 0,03$ ). Der systolische Blutdruck sank nach 3 Monaten Rilmenidin-Therapie von 154 mmHg auf 133 mmHg systolisch und von 94 mmHg auf 82 mmHg diastolisch ( $p < 0,0001$ ) ab. Parallel dazu kam es zu einem Absinken der Herzfrequenz von 79 Schläge/Min. auf 72 Schläge/Min. ( $p < 0,0001$ ).

Während des Valsalva-Manövers im Ruhe-EKG sank die maximale Herzfrequenz von 86 Schlägen/Min. auf 82 Schläge/Min. ( $p < 0,002$ ) und die niedrigste Herzfrequenz von 74 Schlägen/Min. auf 68 Schläge/Min. ab ( $p < 0,0001$ ). Dies ergab einen Anstieg des Quotienten (maximale Herzfrequenz vs. minimale Herzfrequenz) von 1,17 Schlägen/Min. auf 1,22 Schlägen/Min. ( $p < 0,0001$ ) unter der Therapie mit Rilmenidin.

Bezüglich der erhobenen Laborbefunde konnte eine Absenkung der Nüchtern glukose<sup>1)</sup> von 110 mg/dl (M0) auf 104 mg/dl (M3) beobachtet werden ( $p < 0,0001$ ), während der Serum-Kreatininwert, die Natrium- und die Kaliumserum-Konzentration unverändert blieben. Im Gegensatz dazu konnte eine Reduktion der Gesamt-Cholesterinkonzentration<sup>2)</sup> von 227 mg/dl auf 221 mg/dl beobachtet werden ( $p < 0,00001$ ), was in erster Linie durch eine wünschenswerte Reduktion der LDL-Konzentration<sup>3)</sup> von 130 mg/dl auf 118 mg/dl bedingt war. Während die HDL-Konzentration unbeeinflusst blieb, fiel im gleichen Zeitraum die Triglyzeridkonzentration<sup>4)</sup> von 203 mg/dl auf 175 mg/dl ( $p < 0,0001$ ).

## ■ Interpretation

Die Blutdruckveränderungen sprechen für eine verlässliche Blutdrucksenkung unter Rilmenidin im klinischen Praxisalltag.

Generell gilt ein Index im Valsalva-Manöver von 1,2 oder mehr als Zeichen einer ausgeglichenen Regulationslage zwischen Para- und Sympathikotonus. Eine Verringerung dieses

Index spricht für eine Störung der autonomen Regulation. In diesem Sinne kann der Anstieg dieses Index unter einer Rilmenidin-Therapie als Hinweis auf eine Normalisierung der Tonuslage des vegetativen Nervensystems interpretiert werden, welche durch eine zentrale Hemmung des erhöhten Sympathikotonus erklärt wird.

Gemäß der Hypothese, dass ein erhöhter Sympathikotonus die Stoffwechselregulation negativ beeinflusst, konnte unter der Rilmenidin-Therapie eine signifikante Absenkung der Nüchternblutglukose, des Gesamt-Cholesterinspiegels und parallel der LDL-Konzentration festgestellt werden. Vermutlich hat die deutliche Senkung der Triglyzeridkonzentration einen wesentlichen Anteil an der Normalisierung der zuvor bestehenden Dyslipidämie, da die periphere Lipolyse und damit das Substratangebot für die hepatische Triglyzeridsynthese durch eine Hemmung der Katecholaminsekretion bedingt ist.

## ■ Limitierungen

Nichtinterventionelle Studien (NIS) spiegeln ein realistisches Bild der Wirkungen von Medikamenten im klinischen Praxisalltag wider, haben aber natürlich den Nachteil, dass sie nicht den gleichen qualitätssichernden Rahmenbedingungen unterliegen wie „klinische Prüfungen“. Zudem fehlt definitionsgemäß ein Kontrollarm, der placebokontrolliert ist. Demzufolge können in NIS dokumentierte Veränderungen nur als Beobachtungen wahrgenommen werden.

Bezüglich der Ergebnisse von Synergy 1 und 2 muss einschränkend angeführt werden, dass lediglich ca. 90 % der eingeschlossenen Patienten in Synergy 1 und 89 % in Synergy 2 die 3-monatige Beobachtungsstudie vollständig abgeschlossen haben. Leider wird in der Originalpublikation nicht berichtet, wie viele Patienten erstdiagnostizierte Hypertoniker waren bzw. wie die basale antihypertensive Therapie zusammengesetzt war. Bei der Endauswertung musste festgestellt werden, dass 259 Patienten zum Zeitpunkt M0 und 351 Patienten zum Ende der Beobachtungszeit M3 unter Betablocker-Therapie standen. Bei einer *Post-hoc*-Analyse stellte sich dabei heraus, dass die Ratio von höchster zu niedrigster Herzfrequenz im Valsalva-Test mit und ohne Betablocker-Therapie identisch war. Zudem waren Patienten mit kardiovaskulären Spätkomplikationen der arteriellen Hypertonie vom Einschluss in die Studie ausgeschlossen.

## ■ Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine große nichtinterventionelle Studie mit Rilmenidin 1 mg bei erstdiagnostizierten Patienten mit arterieller Hypertonie oder bei Patienten mit insuffizienter Blutdruckkontrolle von  $> 140/90$  mmHg trotz Leitlinien-konformer dualer Blutdruckmedikation zu einer deutlichen und verlässlichen Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach 3 Monaten führte. Begleitet war diese Blutdrucksenkung in den Zielbereich von einer Normalisierung des Herzfrequenzquotienten unter einem Valsalva-Manöver, was ebenfalls für eine Regulation des autonomen Nervensystems im Sinne einer Hemmung der Sympathikusüberaktivierung durch Rilmenidin spricht. Diese Reduktion des Sympathikotonus wird auch

<sup>1)</sup>Nüchtern glukose von 6,12 (M0) auf 5,79 mmol/l (M3) (mmol/l x 18 = mg/dl).

<sup>2)</sup>Gesamt-Cholesterinkonzentration von 5,88 auf 5,72 mmol/l (mmol/l x 38,67 = mg/dl).

<sup>3)</sup>LDL-Konzentration von 3,37 auf 3,05 mmol/l (mmol/l x 38,67 = mg/dl).

<sup>4)</sup>Triglyzeridkonzentration von 2,29 auf 1,97 mmol/l (mmol/l x 88,98 = mg/dl).

als Erklärung für die Verbesserung der Stoffwechselfparameter und Nüchternblutglukose, des Gesamt-Cholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyzeride herangezogen.

Natürlich kann eine Anwendungsbeobachtung über 3 Monate nur einen Wirknachweis über einen beschränkten Zeithorizont geben und keinen Nachweis einer Reduktion harter kardiovaskulärer Endpunkte wie Mortalität, Myokardinfarkt und Insult belegen. In den derzeitigen aktuellen Therapieempfehlungen werden zentrale Sympatholytika in Kombinationstherapie empfohlen, wenn mit anderen Präparaten die Zielwerte nicht erreicht werden, oder diese aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können. Prinzipiell ist Rilmenidin (Isterium®) mit allen anderen Antihypertensiva kombinierbar\*.

---

\*siehe Seite 28.

#### Literatur:

1. Farský Š, Šidlo R. SYNERGY: Strategická liečba hypertenzie a sympatikovej hyperaktivity. *Interná Med* 2006; 6: 95–100.
2. Richtlinien-Gruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *J Hyperton* 2013; 17 (3): S. 102: „[...] zentral wirksame Sympathikolytika [...] werden bei speziellen Indikationen oder als Komponenten einer Kombinationstherapie verwendet.“
3. Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Central sympathetic overactivity: maladies and mechanisms. *Auton Neurosci* 2009; 148: 5–15.

#### Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching  
Facharzt für Innere Medizin (Endokrinologie,  
Rheumatologie, Geriatrie)  
A-1190 Wien, Heiligenstädter Straße 57–63  
E-Mail: peter.fasching@wienkav.at*

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)