



SNS Newsletter

Sympathisches Nervensystem (SNS) und Hypertonie

EINE MEDIZINISCHE PUBLIKATION VON SERVIER



September 2022



Stressbedingte Hypertonie richtig diagnostizieren und behandeln

Dr. Gernot Pichler, PhD MSc,
Abteilung für Kardiologie,
Klinik Floridsdorf, Wien

Eine vor Kurzem veröffentlichte Untersuchung aus den USA mit knapp einer halben Million Patienten ergab, dass die durchschnittlichen Blutdruckwerte während der COVID-19-Pandemie signifikant anstiegen: Demnach erhöhten sich die systolischen Werte um 1,1 bis 2,5mmHg, die diastolischen Werte um 0,14 bis 0,53mmHg.¹ Sind solche Erhöhungen im einstelligen mmHg-Bereich überhaupt klinisch relevant, und sind diese Zahlen auf Österreich übertragbar? Hypertonie-Spezialist Dr. Gernot Pichler, Klinik Floridsdorf, Wien, kommentiert im Gespräch die Studien und beschreibt präventive Maßnahmen sowie Strategien zur leitlinienmäßigen Hypertonie-Behandlung.

INTERVIEW

Stressbedingte Hypertonie
richtig diagnostizieren
und behandeln

Seite 1

Rilmenidin: Ein
Antihypertensivum mit
Zusatznutzen

Seite 4

Stress, Bauchfett, Hypertonie

Seite 7

Hat die Pandemie Ihrer Einschätzung nach auch bei uns die Blutdruckwerte etwas ansteigen lassen?

Dr. Pichler: Exakte Zahlen, wie sie etwa in der zitierten Arbeit¹ aus den USA angeführt sind, gibt es für Österreich nicht. Wir wissen allerdings, dass viele Personen routinemäßige Untersuchungen, auch im Ambulanzbereich, während der Pandemie vermieden haben. Die Folgen – nicht nur für die kardiovaskuläre Gesundheit – werden wir wohl erst in einigen Jahren bemerken. Ich möchte aber zwei Aspekte aus dieser US-amerikanischen Arbeit herausgreifen, die mir auch für Österreich relevant erscheinen: Die Relevanz von Erhöhungen, die sich im Bereich von einigen wenigen Millimetern auf der Quecksilbersäule bewegen, sowie

die von den Autoren beschriebenen Ursachen für den Blutdruckanstieg.

Wie relevant sind denn minimale Blutdruckerhöhungen?

Dr. Pichler: Diese Erhöhungen sind nicht „egal“ oder als natürliche Schwankungen zu akzeptieren. Im Gegenteil: Es gibt genug epidemiologische Evidenz², dass jede auch noch so geringe Erhöhung des Blutdrucks zu einer Erhöhung des Herz-Kreislauf-Risikos führt, und da beziehen wir uns tatsächlich auf den Millimeterbereich. Aus einer Studie wissen wir beispielsweise, dass eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 2mmHg mit einem signifikanten Anstieg der Mortalität nach Schlaganfall und ischämischer Herzerkrankung bei Erwachsenen mittleren Alters assoziiert →

¹Laffin LJ et al. Circulation 2022; 145:235–237 | ²Lewington S et al. Lancet 2002; 360:1903–1913

➔ ist.² Naturgemäß sind Steigerungen hinter dem Komma eher für das Public-Health-Risiko und weniger für das Individualrisiko relevant. Aber bei Werten, die vor dem Komma stehen, steigt tatsächlich mit jedem einzelnen Millimeter das individuelle kardiovaskuläre Risiko an.

Welche Ursachen stecken hinter diesen Pandemie-bedingten Erhöhungen?

Dr. Pichler: Die Ursachen sind naturgemäß multifaktoriell. In der US-amerikanischen Studie¹ wird der Gewichtszunahme etwas weniger Bedeutung zugeschrieben, als vielleicht anzunehmen wäre. Die Autoren vermuten, dass der Blutdruckanstieg eher auf vermehrten Alkoholkonsum, auf reduzierte körperliche Aktivität, auf emotionalen Stress und auf geringere medizinische Betreuung und Medikamentenadhärenz zurückzuführen sein könnte. Interessanterweise konnten sie auch nachweisen, dass Frauen stärker als Männer von diesen Blutdruckerhöhungen betroffen waren, was sie darauf zurückführen, dass Frauen während der Pandemie in Summe höhere Belastungen als Männer zu bewältigen hatten.

Sind diese Erkenntnisse auf Österreich umlegbar?

Dr. Pichler: Ja, den Eindruck habe ich schon. Verringerte Bewegung und ungünstige, oft hochkalorische Ernährungsmuster einerseits sowie erhöhter emotionaler Stress andererseits waren auch bei uns während der Pandemie bei vielen Menschen und in vielen Familien leider sehr präsent. Meiner Einschätzung nach haben Home-Office, Home-Schooling, Arbeitslosigkeit, Fürsorge für ältere Angehörige und andere Pandemiefolgen auch bei uns Frauen überproportional belastet.

Spielt Übergewicht tatsächlich eine geringere Rolle?

Dr. Pichler: Natürlich geht eine ungünstige Ernährung meist mit einer Erhöhung des Körpergewichts und vor allem des Bauchfettes einher. Und gerade Bauchfett gilt als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie, aber auch einer Insulinresistenz und damit eines Prädiabetes und eines Diabetes. Zum Thema Ernährung möchte ich zwei explizite Tipps für die klinische Praxis geben, neben den allgemeingültigen Empfehlungen wie dem Vermeiden von Snacking und von hochkalorischen Speisen: Achten Sie schon bei jugendlichen Patienten auf das Körpergewicht. Leider beobachten wir an unserer Ambulanz einen großen Zuwachs an arterieller Hypertonie in der jugendlichen Bevölkerung, die häufig mit Adipositas assoziiert ist. Zum Zweiten wäre es wichtig, dass Sie Patientinnen und Patienten mit Hypertonie besonders motivieren, den Salzkonsum

zu reduzieren. Das betrifft nicht nur das Nachsalzen von Speisen, sondern vor allem den Konsum von Fertigprodukten, die oft einen hohen Salzgehalt aufweisen.

Diät oder Bewegung – was ist wichtiger für die kardiovaskuläre Gesundheit?

Dr. Pichler: Ausreichende Bewegung ist meiner Ansicht nach fast noch wichtiger für die kardiovaskuläre und metabolische Gesundheit. Ich habe die Beobachtung gemacht, dass Compliance hinsichtlich Bewegung etwas besser zu erreichen ist als die Compliance, wenn wir spezielle Lebensmittel verbieten. Es gibt ja eine Vielzahl von Studien³, die darauf hinweisen, dass extreme Diäten und Modediäten von Low-Carb bis hin zu Low-Fat letztlich kaum über einen längeren Zeitraum durchgehalten werden und bei Betroffenen langfristig keine relevante Reduktion des Herz-Kreislauf-Risikos eintritt.

Was schlagen Sie vor?

Dr. Pichler: Eine Umstellung der Essgewohnheiten auf gesunde, frische und salzarme Mischkost ohne spezielle Modetrends, dazu ausreichende und vor allem regelmäßige Bewegung. Dann können Sie ab und zu auch kulinarisch sündigen. Niemand hält es durch, ein Leben lang auf alles zu verzichten, was besonders gut schmeckt. Wir empfehlen vor allem Cardio- und Ausdauertraining. Viele unserer Patienten sind mittlerweile motiviert, in einem adäquaten Pulsbereich zu trainieren, was sie selbst mit Smart Watches und ähnlichen Hilfsmitteln gut kontrollieren können. Regelmäßiges Ausdauertraining fördert die Gewichtsreduktion, vor allem des viszeralen Fettgewebes, was ja auch motivierend ist, wenn der „Bauchspeck“ schwindet. Zusätzlich hat Bewegung einen positiven Effekt auf den Sympathikus.

Welche Arten von Ausdauersport sind gut geeignet?

Dr. Pichler: Alle – vor allem soll die Bewegung Spaß machen. Wenn jemand gerne Rad fährt, dann soll er oder sie Rad fahren. Das gilt für Schwimmen, Laufen, Walken, Wandern, Spaziergehen, Hometrainer und alle anderen Formen der Bewegung gleichermaßen. Oberste Priorität hat die Regelmäßigkeit, und die erreiche ich nur, wenn ich etwas gern mache: Wenn wir alle, auch Gesunde, jeden zweiten Tag eine halbe oder dreiviertel Stunde Ausdauertraining schaffen, haben wir schon viel erreicht.

Welche Gewohnheiten können wir noch beeinflussen?

Dr. Pichler: Rauchen! Es ist unbestritten, dass Rauchen ein wesentlicher Risikofaktor für eine Vielzahl von Erkrankungen ist, das betrifft auch alle kardiovaskulären

➔ Erkrankungen. Rauchstopp ist neben guter Ernährung und ausreichender Bewegung die dritte Säule, die wir selbst in der Hand haben, um unsere Herzgesundheit aktiv zu verbessern. Schließlich müssen wir unsere Patientinnen und Patienten auch vom Nutzen der regelmäßigen Einnahme von Evidenz-basierter Therapie überzeugen. Wir versuchen, Betroffene zur Adhärenz zu motivieren, indem wir sie aufklären, dass sie Lebensjahre und Lebensqualität gewinnen, wenn sie ihre Medikamente wie vorgesehen einnehmen.

Sie haben vorhin den positiven Effekt von Bewegung auf den Sympathikus angesprochen. Könnten Sie die Zusammenhänge zwischen Sympathikus, Stress und Bewegung skizzieren?

Dr. Pichler: Emotionale Belastung aktiviert das sympathische Nervensystem, der Gefäßwiderstand in der Peripherie steigt an, was als wichtiger Trigger für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie gilt. Personen mit vorgeschädigtem autonomen Nervensystem sind besonders vulnerabel. Das betrifft beispielsweise Personen mit Diabetes mellitus, was auch erklärt, warum eine Hypertonie insbesondere bei gestressten Diabetikern so schwer zu behandeln ist. Regelmäßige Bewegung, insbesondere Ausdauertraining, entlastet wiederum den Sympathikus, hat also einen positiven Effekt auf die beschriebenen Pathomechanismen.

Die Entlastung des Sympathikus kann man beim Hypertoniker auch therapeutisch nutzen?

Dr. Pichler: Natürlich, zum einen durch die beschriebenen nicht pharmakologischen Interventionen: Ernährung – Bewegung – Rauchstopp. Zum anderen durch den Einsatz von Sympatholytika im Rahmen der Leitlinienempfehlungen. Es ist daher gerade bei therapieresistenten Patienten mit Stressanamnese durchaus sinnvoll, eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems klinisch zu objektivieren, zum Beispiel in einem 24-Stunden-EKG. Wenn der Patient eine verminderte Herzfrequenzvariabilität aufweist oder tachykard ist, können wir von einem sympathischen Overdrive ausgehen.

Worauf achten Sie beim jungen Hypertoniker?

Dr. Pichler: Das ist tatsächlich eine interessante Gruppe von Patienten – übrigens meist männlich. Natürlich sehen wir schon bei jungen Männern gelegentlich stressbedingte Hypertonien mit inadäquater Sinustachykardie, und leider beobachten wir, wie schon ausgeführt, zunehmend Übergewicht in dieser Altersklasse. Bei offenbar fitten und entspannt wirkenden jungen Männern mit scheinbar erhöhten Blutdruckwerten ist jedenfalls eine Abklärung an einem

spezialisierten Zentrum erforderlich, um die zentrale Hämodynamik zu messen, also den zentralen Blutdruck, die Pulswellengeschwindigkeit und die Gefäßsteifigkeit. Denn die Amplifizierung der peripheren Pulswelle kann eine Hypertonie bei der Standardblutdruckmessung vortäuschen. Zudem sollten wir einen funktionellen oder primären Hyperaldosteronismus ausschließen. Mit diesen Untersuchungen können wir bei jüngeren Patienten ohne erkennbare Risikofaktoren die Diagnose absichern, ehe wir eine Dauertherapie verordnen.

Wie wählen Sie die Hypertonie-Behandlung aus?

Dr. Pichler: Die Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)⁴ geben uns gute Rahmenbedingungen vor: Für die meisten Patienten wird initial eine Zweifachkombination bestehend aus einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) plus Diuretikum oder Kalziumantagonisten empfohlen. Bei ausbleibendem Erfolg ist eine Dreifachkombination indiziert, also ACE-Hemmer oder ARB, plus Diuretikum und plus Kalziumantagonisten. Wenn der Zielwert trotz Adhärenz auch mit der Dreifachkombination nicht erreicht wird, ist additiv Spirolacton zu verordnen. Bei unzureichendem Erfolg oder Kontraindikationen ist additiv oder alternativ ein Reserveantihypertensivum indiziert. Zu den gängigen Reserveantihypertensiva zählen zentral wirksame Sympatholytika wie Rilmenidin (Isterium®)⁵, aber auch Alpha- und Betablocker.

Bei welchen Patienten würden Sie zentral wirksame Sympatholytika wählen?

Dr. Pichler: Wenn Patienten unter der beschriebenen Standardtherapie nicht das Auslangen finden und wir einen erhöhten Sympathikotonus nachweisen können, sind Medikamente, die den aktivierten Sympathikus beeinflussen, natürlich Mittel der Wahl. Das Beispiel zeigt, wie wichtig eine weiterführende Abklärung gerade bei therapieresistenten Patienten ist, um eine gezielte und individuell geeignete Intervention zu setzen. Das zentral wirksame Sympatholytikum Rilmenidin ist als Add-on-Therapie natürlich gut geeignet, da therapieresistente Hypertoniker oft multimorbid sind und eine Vielzahl von Medikamenten erhalten. Rilmenidin weist ein geringes Interaktionspotenzial auf und ist auch bei Patienten mit Komorbiditäten wie Diabetes oder Niereninsuffizienz gut geeignet.⁴ Bei nachgewiesener stressbedingter Hypertonie kann ein Sympatholytikum wie Rilmenidin sogar eine geeignete Option in Monotherapie sein.

Wir danken für das Gespräch! ■

Rilmenidin: Ein Antihypertensivum mit Zusatznutzen

Die Wirkung von Rilmenidin beruht auf einer selektiven Bindung an I_1 -Imidazolin-Rezeptoren im lateralen retikulären Nucleus des Hirnstamms. Auf diese Weise senkt Rilmenidin die Überaktivität des Sympathikus, was nicht nur zu einer signifikanten Blutdrucksenkung führt, sondern auch metabolische und kardiovaskuläre Risiken günstig beeinflusst.¹

Der Sympathikus spielt eine wesentliche Rolle im kardiovaskulären System – und zwar sowohl unter physiologischen als auch unter pathophysiologischen Bedingungen. So ist z.B. eine erhöhte Sympathikusaktivität bei der Progression und der Mortalität² von Herzinsuffizienz von Bedeutung. Wellen von sympathischer Überaktivität können durch Stimuli wie psychischen Stress ausgelöst werden; wenn dieser auf eine präexistente koronare Herzkrankheit trifft, kann dies zu Myokardinfarkten und plötzlichem Herztod führen.²

Auch bei essenzieller Hypertonie² spielt die Sympathikusüberaktivität eine Rolle, sowohl bei schlanken als auch bei adipösen Patienten. Und sie scheint auch Komplikationen wie linksventrikuläre Hypertrophie zu fördern. Dies erfolgt über mehrere Mechanismen wie einen trophischen Effekt auf die Kardiomyozyten und durch eine Verstärkung der Insulinresistenz. Letztere entsteht durch eine neurogene Vasokonstriktion, welche die Glukoseabgabe an die Skelettmuskulatur reduziert.²

Einige Antihypertensiva, insbesondere Diuretika und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ, scheinen durch Reflexmechanismen den Sympathikus eher zu stimulieren als zu dämpfen. Umgekehrt führen zentrale, Imidazolin-bindende Substanzen wie Rilmenidin nicht nur zu einer Blutdrucksenkung, sondern – durch ihre Wirkung gegen die Sympathikusüberaktivität – bei Hypertonikern auch zu einem spezifischen protektiven Effekt auf das kardiovaskuläre System.²

Sympathische Reflexe bleiben erhalten

In einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie wurde die Wirkung von Rilmenidin in Ruhe und während reflexbedingter Sympathikusaktivierung bei 15 hypertensiven Patienten untersucht. Auf eine einwöchige Placebo-Run-in-Phase folgte eine zweiwöchige Behandlungsphase mit

Rilmenidin* oder Placebo. Nach einer Woche Placebo-Wash-out wurden die Gruppen getauscht. Die Plasmakinetik von Adrenalin und Noradrenalin sowie der intraarterielle Blutdruck der Teilnehmer wurden gemessen, und zwar in Ruhe, bei stressinduzierender, mentaler Herausforderung (schwierige arithmetische Aufgaben) und bei Kippmanövern.²

Die Noradrenalin-Spillover-Rate, die ein Maß für die gesamte sympathische Aktivität des Körpers darstellt, wurde durch Rilmenidin in Ruhe um signifikante 35% reduziert ($p < 0,01$). Sie blieb auch während der mentalen Herausforderung und des Kippmanövers niedrig, obwohl gewisse Anstiege des Noradrenalin-Spillovers bei beiden Stimuli möglich blieben. Ähnlich verhielt sich der intraarterielle Blutdruck: Der Ruhedruck in Rückenlage sank, es kam jedoch zu keinem Blutdruckabfall während der Provokationsmanöver. Demnach war die Blutdruckanpassung weiterhin möglich.²

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Rilmenidin den Blutdruck in Ruhe senkt, ohne jedoch die Sympathikusreaktion auf geistige und körperliche Provokationsmanöver zu behindern. Daraus lässt sich schließen, dass Rilmenidin zu keiner orthostatischen Hypotonie durch Lageveränderung führt, Orthostasereaktionen können somit vermieden werden. Da die Adrenalinsekretion nicht beeinflusst wird, können Sympathikusaktivierung und die sekretorische Funktion des Nebennierenmarks offenbar entkoppelt sein.²

Der Wirkmechanismus von Rilmenidin

Rilmenidin verfügt über einen Wirkmechanismus, der sich deutlich von anderen antihypertensiven Substanzklassen unterscheidet: Es bindet selektiv an I_1 -Imidazolin-Rezeptoren im lateralen retikulären Nucleus des Hirnstamms und führt zu einem verringerten systemischen Sympathikotonus. Rilmenidin entfaltet seine antihypertensive Wirkung durch einen reduzierten peripheren Widerstand, was durch die Verringerung der sympathischen

¹ Kourilsky O. J Kardiol 2003;10(Suppl. D):8-13 | ² Esler M et al. J Hypertens 2004; 22(8):1529-34

* Iterium®, Fachinformation (Stand Februar 2021): Startdosis bei essenzieller Hypertonie 1mg 1x täglich

Überaktivität vermittelt wird. Die Sympathikushemmung auf dem Level der Niere sowie ein direkter Effekt durch die selektive Bindung an I_1 -Rezeptoren in der Niere inhibieren zusammen den Na^+/H^+ -Transportmechanismus im proximalen Nierentubulus. Die renalen Effekte von Rilmenidin führen zu einer verringerten Natrium- und Wasserrückresorption, was zur verbesserten Langzeit-Blutdruckkontrolle beiträgt. Die vielfältigen Wirkmechanismen von Rilmenidin sind in Abbildung 1 zusammengefasst.¹

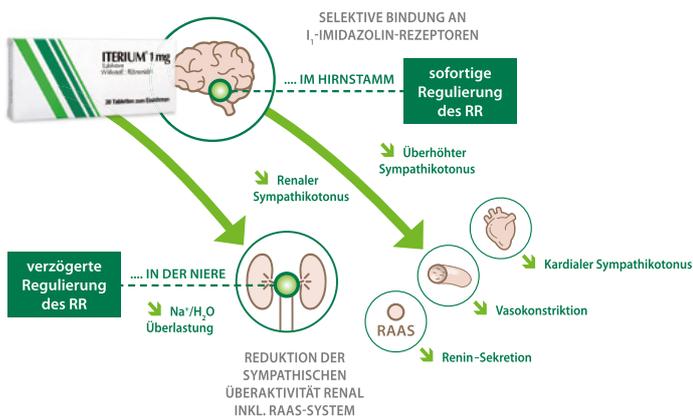


Abbildung 1: Wirkmechanismen von Rilmenidin

Rilmenidin versus Referenzsubstanzen

Die antihypertensive Wirksamkeit von Rilmenidin erweist sich als gleichwertig mit anderen gängigen Antihypertensiva, wie in zahlreichen Studien versus Referenzsubstanzen, aber auch versus Placebo untersucht und in einer Übersichtsarbeit¹ zusammengefasst wurde: So erreichten in einer Multicenter-Studie (n=126; versus Placebo) 61% der Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie unter Rilmenidin-Monotherapie nach vier Wochen ihren Zielblutdruck, in der Gruppe mit leichter Hypertonie sogar 84%. Im Vergleich von Rilmenidin 1mg mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid 25mg erreichten nach acht Wochen von 244 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie jeweils 57% den Zielblutdruck.¹

Gegen Betablocker wurde Rilmenidin ebenfalls getestet. Bei 90 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie wurden 1 bis 2mg Rilmenidin pro Tag mit 50 bis 100mg Atenolol verglichen. Die Normalisierungsraten nach zwölf Wochen lagen bei 66% unter Rilmenidin und 65% unter Atenolol. In der Rilmenidin-Gruppe benötigten 12% ein weiteres Antihypertensivum, in der Betablocker-Gruppe 16%. Ein Vergleich mit dem Kalziumkanalblocker Nifedipin zeigte für beide Substanzen eine gute Wirkung und keinen

signifikanten Unterschied. Eine andere Studie zeigte eine vergleichbare Wirkung von Rilmenidin und Amlodipin.¹

Ähnlich fiel der Vergleich von Rilmenidin mit ACE-Hemmern aus. So zeigte eine Studie bei Patienten mit metabolischem Syndrom, in der Rilmenidin 1-2mg mit Lisinopril 10-20mg verglichen wurde, nach zwölf Behandlungswochen folgende Ergebnisse: Unter beiden Studienmedikationen konnten der systolische, der diastolische und der 24-Stunden-Blutdruck signifikant reduziert werden, wobei Rilmenidin den nächtlichen Blutdruck wirksamer als Lisinopril ($p=0,02$) senkte. Der Einfluss auf Stoffwechselfparameter war in der Rilmenidin-Gruppe deutlich günstiger.³

Auch die Langzeitwirkung von Rilmenidin wurde untersucht. Eine Studie über ein Jahr umfasste 18.235 nicht selektierte hypertensive Patienten. Es konnte kein Nachlassen der Wirksamkeit von Rilmenidin gemessen werden. Sowohl die Blutdruckreduktion als auch die Normalisierungsrate von 60% bei 1mg Rilmenidin täglich konnten über die ganze Studiendauer beibehalten werden. Weiters war die antihypertensive Wirksamkeit in verschiedenen Risikountergruppen, etwa Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (ISH), Personen über 70 Jahre, Patienten mit schwerer Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, koronarer Herzkrankheit sowie Herz- und Niereninsuffizienz, ähnlich (Abb. 2).⁴

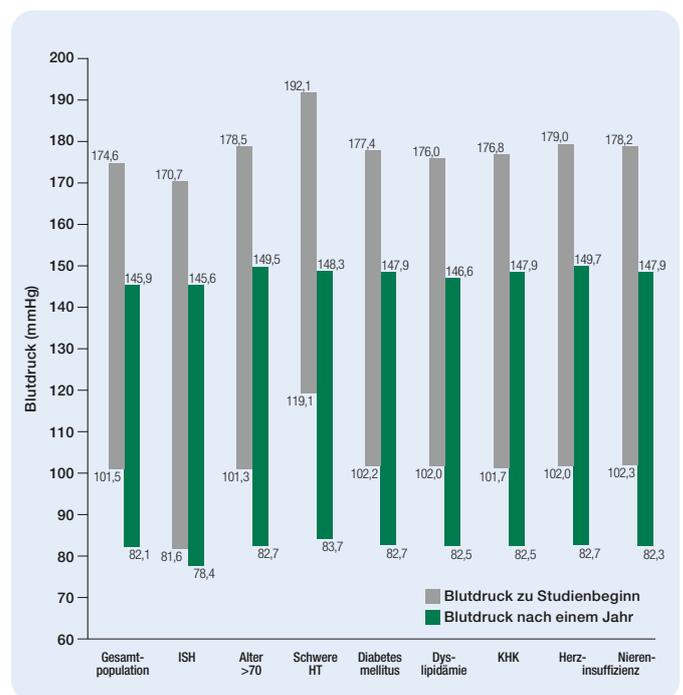


Abbildung 2: Langzeitwirkung von Rilmenidin⁴

Toleranzprofil

Rilmenidin unterscheidet sich in pharmakologischer Hinsicht von antihypertensiven Wirkstoffen wie Clonidin oder Alpha-Methyl-Dopa, die entweder zur Gänze oder vorwiegend über Alpha-2-Adrenozeptoren wirken. Viele der unerwünschten Wirkungen dieser zentral wirksamen Substanzen sind Alpha-Adrenozeptor-mediiert (etwa Sedierung oder Mundtrockenheit).¹ Nebenwirkungen treten unter Rilmenidin selten auf.⁵ So beendeten in der zuvor beschriebenen einjährigen Studie nur 3,6% der Patienten die Einnahme von Rilmenidin wegen Nebenwirkungen vorzeitig.^{1,4}

Das Fehlen eines Rebound-Phänomens⁵ und einer Natrium- und Wasserretention sowie das Beibehalten der kardiovaskulären Adaptationsfähigkeit unter Rilmenidin sind als weitere Vorteile zu nennen, ebenso wie der fehlende negative (beziehungsweise sogar teils positive) Einfluss^{3,6} auf metabolische Parameter wie den glykämischen Stoffwechsel und das Lipidprofil. Eigenschaften von Rilmenidin, die wichtig für kardiovaskuläre Risikopatienten sind, bestehen in einer Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie, der Mikroalbuminurie und der Insulinresistenz.¹

Übergewichtige hypertensive Patienten

In einer Studie wurde bei beispielsweise 37 übergewichtigen Hypertonikern über 26 Wochen der Betablocker Atenolol (50–100mg/Tag) mit Rilmenidin (1–2mg/Tag) verglichen. Fokus waren vor allem Lipid- und Glukosemetabolismus und kardiovaskuläres Remodelling. Die blutdrucksenkende Wirkung beider Medikamente war vergleichbar. Der Nüchternblutzucker verhielt sich unter Rilmenidin stabil, während er unter Atenolol von durchschnittlich 86mg/dl signifikant auf 94mg/dl anstieg ($p < 0,01$). Die Fläche unter der Kurve (AUC) für den Blutzucker sank unter Rilmenidin, während sie unter Atenolol anstieg ($p < 0,05$). Rilmenidin zeigte einen günstigen Einfluss auf das Lipidprofil, während unter Atenolol das HDL-Cholesterin signifikant absank. Die linksventrikuläre Masse sank unter Rilmenidin um 9,6%, unter Atenolol um 6,9% ($p < 0,05$). Die Intima-Media-Dicke sank unter Rilmenidin signifikant ab, die Endothel-abhängige Vasodilatation stieg leicht an, während sie unter Atenolol unverändert blieb. Der zentrale Wirkmechanismus von Rilmenidin bringt demnach metabolische und kardiovaskuläre Vorteile für übergewichtige Hypertoniker.⁷

Wirksam gegen linksventrikuläre Hypertrophie

Eine weitere Studie untersuchte die Wirksamkeit von Rilmenidin in Monotherapie oder in Kombination mit dem ACE-Hemmer Perindopril bei Patienten mit Hypertonie

Grad 1 und 2. Ein besonderer Endpunkt der Studie war die Auswirkung der Rilmenidin-Monotherapie auf eine linksventrikuläre Hypertrophie und auf die diastolische Funktion des linken Ventrikels nach zwei Jahren. 500 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie nahmen an der Untersuchung teil, die offen und multizentrisch geführt wurde und zwei Jahre dauerte. Rilmenidin wurde, wie immer, in einer Dosis von 1 bis 2mg/Tag, Perindopril in einer Dosierung von 2, 4 oder 8mg/Tag gegeben, und zwar dann, wenn eine Monotherapie mit Rilmenidin nicht ausreichte, um eine adäquate Blutdruckkontrolle zu erreichen.⁸

Unter Rilmenidin-Monotherapie sank der durchschnittliche systolische Druck von 163mmHg auf 134mmHg nach einem und auf 136mmHg im zweiten Jahr. Bei jenen Patienten, bei denen nach zwölf Wochen keine Blutdrucknormalisierung durch Monotherapie gelungen war, reduzierte die Zugabe von Perindopril den systolischen Druck von durchschnittlich 150mmHg auf 142mmHg nach dem zweiten Jahr. Bei 188 Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie reduzierte die Therapie den linksventrikulären Masseindex nach zwei Jahren signifikant.⁸

Fazit:

- Rilmenidin gehört zur Substanzklasse der zentral wirksamen Antihypertensiva.
- Es senkt den Sympathikotonus, dessen Überaktivität für Hypertonie und für zahlreiche negative Folgeerscheinungen mitverantwortlich ist.¹
- Dadurch senkt Rilmenidin den Blutdruck, ohne jedoch die kardiovaskuläre Adaptationsfähigkeit zu beeinträchtigen.²
- Rilmenidin erwies sich in einer Reihe von Studien als gleichwertig im Ausmaß der Blutdrucksenkung zu den gängigsten antihypertensiven Substanzen.^{1,2,3}
- Rilmenidin zeigt ein besseres Toleranzprofil als andere zentral wirksame Antihypertensiva.¹
- Rilmenidin wirkt bei einer Reihe von metabolischen und kardiovaskulären Risikogruppen und wirkt sich günstig auf metabolische Faktoren wie den glykämischen und den Lipidstoffwechsel und auf kardiovaskuläre Faktoren wie die Intima-Media-Dicke und die linksventrikuläre Hypertrophie aus.¹⁻⁸

Stress, Bauchfett, Hypertonie

Ein 52-jähriger gestresster Diabetiker erreicht unter additiver Therapie mit Rilmenidin den Blutdruckzielbereich. Die täglichen Spaziergänge sind ein weiterer Schlüssel zum Erfolg, so Dr. Gernot Pichler aus Wien.

Daniel F. ist 52 Jahre alt und hat sich vor etwa fünf Jahren auf Bitte seiner früheren Lebensgefährtin bei einem Internisten „gründlich durchchecken“ lassen, wie er bei unserem Erstgespräch vor einem halben Jahr berichtete. Damals wurden ein Diabetes mellitus Typ II, eine Hypercholesterinämie und eine Hypertonie diagnostiziert. Der Patient ist seither adhärent bezüglich der Diabetes- und der Statintherapie. Der HbA_{1c}-Wert und die Blutfette konnten in den Normbereich gesenkt werden.

Therapieresistente Hypertonie

Zudem wurde mittels konventioneller Blutdruckmessung eine Hypertonie Grad 3 diagnostiziert, bei einem Wert von 162/112mmHg. Herr F. erhielt zunächst einen ACE-Hemmer plus einen Kalziumantagonisten, später eine Dreifachkombination unter Zugabe eines Diuretikums. Unter dieser Therapie erreichte er Blutdruckwerte knapp unter 150/100mmHg, aber noch über dem Zielbereich für Diabetiker von 140mmHg systolisch und 80mmHg diastolisch.¹ Die antihypertensive Therapie wurde mit Spironolacton ergänzt, die Blutdruckwerte blieben aber nach wie vor über den Zielwerten.

Herr F. wurde daher an unsere Hypertonie-Spezialambulanz zur weiteren Abklärung überwiesen. Er wog 107kg bei einer Körpergröße von 178cm, sein Bauchumfang betrug 117cm. Während des Erstgesprächs merkten wir, dass er stark schwitzte und immer wieder auf sein Handy schaute. Auf Nachfrage gab er an, dass er seit Pandemiebeginn wirtschaftlich unter großem Druck stünde, daher schlecht schlafe sowie häufig an Schweißausbrüchen leide. Zudem hatte sich seine Lebensgefährtin in den ersten Pandemien Monaten von ihm getrennt und war mit ihrem Hund ausgezogen. Seit damals, so Herr F., habe er über 15kg zugenommen und kaum mehr die Wohnung verlassen, da er nun nicht mehr mit dem Hund spazieren gehen müsse und keine Kundentermine habe. Essen würde er sich täglich liefern lassen, meist von umliegenden Fast-Food-Lokalen.

Wir veranlassten eine umfassende kardiovaskuläre Abklärung, darunter eine 24-Stunden-EKG- und Blutdruckmessung. Weiters wurde eine sekundäre Hypertonie gemäß aktuellen Leitlinien² ausgeschlossen. Die durchschnittlichen Blutdruckwerte lagen bei 142/86mmHg, vor allem aber hatte Herr F.

eine deutliche Tachykardie mit durchschnittlich 91 Schlägen pro Minute, sodass wir in Zusammenschau mit der Anamnese und dem klinischen Bild die Diagnose therapieresistente arterielle Hypertonie mit ausgeprägter Stresskomponente stellten. Die weiteren kardiologischen und internistischen Befunde waren unauffällig, die metabolischen Werte waren weiterhin im Normbereich, sodass wir Herrn F. empfahlen, die jeweiligen Medikamente bis auf Weiteres fortzusetzen.

Handlungsbedarf bestand jedenfalls hinsichtlich der viszeralen Adipositas und der therapieresistenten Hypertonie. Wir entschieden uns, die bisherige Vierfachtherapie fortzusetzen und das zentral wirksame Sympatholytikum Rilmenidin (Iterium®)³ 1mg einmal täglich additiv zu verabreichen. Die Wahl fiel auf Rilmenidin, da wir zum einen den sympathischen Overdrive verringern, zum anderen aber bei diesem Patienten, der Glukose- und Lipidstoffwechselstörungen aufwies, ein metabolisch neutrales Medikament wählen wollten. Gleichzeitig motivierten wir Herrn F., täglich einen 20-minütigen Spaziergang zu unternehmen und in einem ersten Schritt zumindest dreimal die Woche das üppige Abendessen durch eine selbst zubereitete einfache Mahlzeit zu ersetzen.

Blutdruck im Zielbereich, klinische Besserung

Sechs Wochen später wurde Herr F. im Rahmen des nächsten Kontrolltermins wieder bei uns vorstellig. Tatsächlich machte er beim Betreten des Untersuchungszimmers einen etwas gesünderen Eindruck. Die Hose saß schon etwas lockerer, die Hände waren trocken, und das Gesicht war weniger aufgedunsen. Er berichtete, dass er zumindest zweimal die Woche auf Fast Food verzichte, ihm die Umstellung der Essensgewohnheiten aber noch schwerfiele. Die tägliche Bewegung hingegen sei inzwischen Teil seiner fixen abendlichen Routine, die ihm sogar Freude bereite und auch seine Schlafqualität fördere.

Die Blutdruckmedikation verträgt Herr F. gut, und vor allem sind seine Zielwerte in den Normbereich gesunken, mit Werten von 134/79mmHg. Wir vereinbarten, dass er die medikamentöse Therapie mit Rilmenidin additiv zur bisherigen Therapie sowie die abendlichen Spaziergänge fortsetzt und versuchen wird, seine Essensgewohnheiten in kleinen Schritten weiter umzustellen. ■

Zentral in der
Blutdrucktherapie^{1*}

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



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

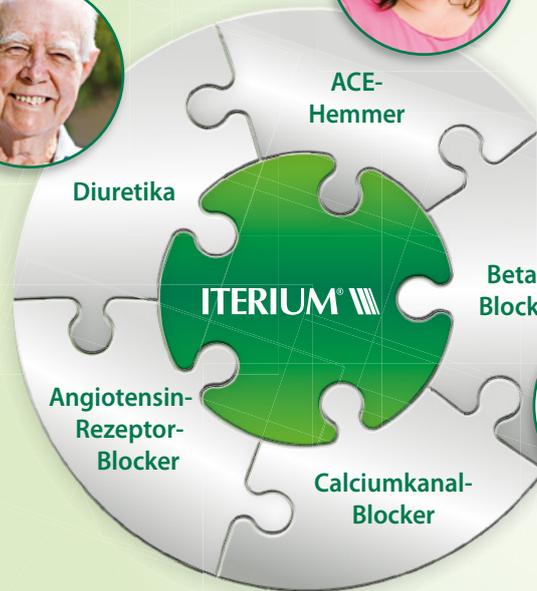
Altersbedingte
Hypertonie^{2,4,6}



Stressbedingte
Hypertonie⁸



Perimenopausale
Disposition⁹



- ✓ wirksam¹
- ✓ verträglich¹
- ✓ einfach¹



1 Tab/Tag
1-0-0



ITERIUM



2 Tab/Tag
1-0-1



ITERIUM

Erhöhung
möglich¹

1. Fachinformation Stand Februar 2021: *bezogen auf den Wirkmechanismus **siehe Punkt 4.5: nicht empfohlene Kombination mit Betablockern bei Patienten mit Herzinsuffizienz. 2. Luccioni R et al., Presse Med 1995; 24:1857-64. 3. Achnikov D et al., Curr Med. Res. and Opinion 2005; 21:1,P1-P7, Paper 2830. 4. Galley P et al., Am J Cardiol 1986; 61:86D-90D. 5. Hugggett R et al., Hypertension 2004; 44:847-852. 6. Kourilsky O et al., Presse Med 2002; 31(39):1863-1868. 7. Konrady AO et al., Journal of Human Hypertension 2006; 1-9. 8. Esler M et al., J of Hypertens 2004; 22:1529-1534. 9. Kawecka-Jaszcz K et al., Blood Pressure 2006; 15:51-58. 10. Yildiz G et al., Diabet Bilimi 2003; 1:71-77

Bezeichnung: Iterium® 1 mg – Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 47 mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose Monohydrat, mikrokristalline Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxy-methylstärke, wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Talcum, weißes Bienenwachs. **Anwendungsgebiete:** Iterium® 1 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie, vorzugsweise in Kombination mit anderen Antihypertensiva. **Dosierung und Art der Anwendung*:** Die empfohlene Richtdosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens. Bei Niereninsuffizienz ist bei einer Kreatininclearance >15 ml/min keine Anpassung der Dosierung erforderlich. **Gegenanzeigen:** Iterium darf nicht angewendet werden: - bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile, - bei schwerer Depression, - bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min), - in Kombination mit Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5). **Warnhinweise*:** Bei Absetzen von Iterium sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, ein plötzliches Abbrechen der Behandlung darf nicht erfolgen. Patienten mit kürzlich aufgetretenen Gefäßerkrankungen (Schlaganfall oder Myokardinfarkt): Während der Behandlung unter ständiger medizinischer Kontrolle. Auf Grund des Risikos, dass Rilmenidin die Herzfrequenz senken und Bradykardie auslösen kann, sollte der Beginn einer Therapie bei Patienten mit existierender Bradykardie oder Risikofaktoren für eine Bradykardie (z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten mit Sinusknotensyndrom, AV-Block, bestehender Herzinsuffizienz oder jedem Zustand, in dem die Herzfrequenz mittels übermäßigem sympathischen Tonus aufrechterhalten wird) sorgfältig abgewogen werden. Bei diesen Patienten muss die Herzfrequenz speziell in den ersten 4 Therapiewochen kontrolliert werden. Der Konsum von Alkohol wird nicht empfohlen. Die Kombination mit Beta-Blockern, welche zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) ist nicht empfohlen. Die Kombination mit MAO-Hemmern ist nicht empfohlen. Aufgrund der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie, sollten vor allem ältere Patienten auf das erhöhte Sturzrisiko hingewiesen werden. Aufgrund der enthaltenen Lactose sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden. Iterium enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. **Wechselwirkungen*:** Kontraindizierte Kombinationen: Sultoprid. Nicht empfohlene Kombinationen: Alkohol, Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol), MAO-Hemmer. Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern: Baclofen, Beta-Blocker, Arzneimittel, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultoprid), trizyklische Antidepressiva, andere Antihypertensiva. Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten: Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide und Tetracosactid (systemisch) (außer Hydrocortison), Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate (Analgika, Antitussiva und Ersatztherapie), Benzodiazepine, Anxiolytika - andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amitriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin) andere zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Indoramin. **Fertilität*, Schwangerschaft und Stillzeit*:** Nicht empfohlen. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen*:** Da Somnolenz eine häufige schwere Nebenwirkung darstellt, sollten Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit eine Maschine zu betätigen, hingewiesen werden. **Nebenwirkungen*:** Häufig: Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Palpitationen, peripheres Kältegefühl, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Pruritus, Ausschlag, Muskelspasmen, sexuelle Funktionsstörung, Asthenie, Ermüdung, Ödeme. Gelegentlich: Hitzewallungen, Orthostasesyndrom, Übelkeit. Selten: Kurzatmigkeit. Nicht bekannt: Bradykardie. **Überdosierung*:** Pharmacodynamische Eigenschaften*: Iterium, ein Oxazolin mit blutdrucksenkenden Eigenschaften, bindet selektiv an Imidazolinrezeptoren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antihypertensiva. Antidiuretische Mittel, zentral wirkend, Imidazolin-Rezeptoragonisten, ATC-Code: C02AC06. **Art und Inhalt des Behältnisses*:** Polyamid-Al-PVC-Blistersreifen mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durch-drückrücken in einer Faltschachtel. Packungen zu 30 Stück. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers*:** SERVIER AUSTRIA GMBH, Mariahilferstraße 20, 1070 Wien. **www.servier.at**. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezept- und apothekenpflichtig. *Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Februar 2021.

