

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

## **Hypertonie 2010: Was ist neu?**

Wenzel RR

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2011; 15*

*(2), 12-17*

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

# Hypertonie 2010: Was ist neu?

R. R. Wenzel

**Kurzfassung:** Gesundheitspolitisch zeigen die neuen Daten von 2010, dass kardiovaskuläre Prävention schon in der Kindheit und Jugend beginnen muss. Insbesondere die Früherkennung einer Hypertonie hat auf das spätere Überleben der betroffenen Menschen einen wichtigen Einfluss. Eine „Pay for performance“-Regelung macht in der Hypertonie keinen Sinn, es sollte eher über Öffentlichkeitsarbeit die Vigilanz bezüglich der Hypertonie und deren Therapie erhöht werden.

Was mache ich ab 2011 bei meinen Patienten anders? Eine schärfere Blutdruckeinstellung auf < 130–135 mmHg systolisch macht zumindest beim Diabetiker vermutlich wenig Sinn, insbesondere wenn ich den Koronarstatus des Patienten nicht kenne. Allerdings gibt es durch die schärfere Blutdrucksenkung einen gewissen Benefit für das Schlaganfallrisiko, sodass bei Patienten, die ein hohes Schlaganfallrisiko haben oder diesen besonders fürchten, möglicherweise eine etwas stärkere Blutdrucksenkung dennoch gerechtfertigt ist. Auf keinen Fall sollte man den systolischen Blutdruck < 110 mmHg senken.

Die renale Denervierung ist eine mögliche Option bei verzweifelten Fällen, sollte aber nur in erfahrenen Zentren und im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden.

Wissenschaftlich relevant für künftige Studien ist die Frage der Beeinflussung zirkadianer Rhythmen und der erhöhten Aldosteronspiegel bei gestörten zirkadianen Rhythmen.

Telemonitoring kann die Blutdruckkontrolle deutlich verbessern und sollte eines der nächsten wichtigen Projekte in Österreich sein. Neben den Absolutwerten sollten wir in Zukunft bei unseren Patienten verstärkt auf die Blutdruckvariabilität als wichtigen und unabhängigen Risikofaktor achten. Diese kann elegant über die Standardabweichung bzw. den Smoothness-Index in der 24-h-RR-Messung erfasst werden.

**Schlüsselwörter:** Hypertonie, zirkadiane Rhythmen, Zielwerte

**Abstract: Hypertension 2010: What's New?**

The year 2010 saw the publication of several highly interesting and important trials addressing important issues in hypertension.

One trial demonstrates that risk factors become relevant as early as in childhood and that they influence cardiovascular survival decades later. A British trial showed that the „pay for performance“ model in hypertension does not change the behavior of patients and physicians. More strict blood pressure control (< 130/80 mmHg) in diabetic patients does not further reduce cardiovascular mortality, except for a certain modest impact on stroke reduction.

New therapeutic options, e. g. renal denervation and carotid sinus stimulation, may be potential options in desperate cases of severe hypertension. New experimental trials in knock-out mice suggest a role for the „internal clock“ regulated by cryptochromes on the regulation of salt-sensitive aldosterone-induced hypertension.

Finally, an important trial proves the role of telemonitoring, which supports the knowledge that better BP control can be achieved. **J Hyperton 2011; 15 (2): 12–7.**

**Key words:** hypertension, circadian rhythm, target blood pressure

*Der folgende Artikel fasst wesentliche, im Jahr 2010 erschienene Studien rund um die arterielle Hypertonie zusammen. Diese Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, auch die Auswahl ist naturgemäß subjektiv, spiegelt aber hoffentlich die interessanten und wirklich neuen Aspekte der Hypertensiologie wider.*

## ■ Epidemiologie

Im *New England Journal of Medicine* erschien eine Kohortenstudie, in der > 4800 amerikanisch-indische Kinder ohne Diabetes, die zwischen 1945 und 1984 geboren wurden, hinsichtlich ihres späteren Risikos zu versterben untersucht wurden [1]. Es wurden die Quartilen bezüglich Body-Mass-Index (BMI), Glukosetoleranz, systolischem und diastolischem Blutdruck sowie Cholesterin verglichen. Dabei zeigte sich, dass Übergewicht, eine gestörte Glukosetoleranz und ein erhöhter Blutdruck in der Kindheit stark mit einem frühzeitigen krankheitsbedingten Tod assoziiert sind. Interessanterweise war die Hypercholesterinämie kein Prädiktor der Mortalität. Diese Arbeit belegt eine schon lange vermutete Hypothese, dass bereits in der Kindheit die Weichen für die spätere Entwicklung von Risikofaktoren und die Morbidität gelegt werden.

Eine Arbeit im *JAMA* hat die Entwicklung der Hypertonie in den USA in den Jahren 1988–2008 untersucht [2]. Analysiert wurde das amerikanische Hypertonie-Programm („National Health and Nutrition Examination Survey“ [NHANES]) bei knapp 43.000 Erwachsenen > 18 Jahre.

Eingelangt am 7. April 2011; angenommen nach Revision am 29. April 2011

Aus dem Aö. Krankenhaus Zell am See

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. med. René R. Wenzel, Allgemeines öffentliches Krankenhaus Zell am See, A-5700 Zell am See, Paracelsusstraße 8; E-Mail: rene@rrwenzel.at

Die Ergebnisse zeigen, dass bei etwa 50 % aller Patienten mit arterieller Hypertonie in den Jahren 2007–2009 der Blutdruck kontrolliert war (definiert als < 140 mmHg systolisch und < 90 mmHg diastolisch). Die größte Verbesserung bei der Hypertoniekontrolle trat in dieser Studie nach dem Jahr 2000 auf. Interessant war, dass die Hypertoniekontrolle bei jungen Menschen signifikant schlechter war als bei mittelalten und alten Patienten. Diese Daten dürften mehr oder weniger auch auf Europa und Österreich übertragbar sein und zeigen, dass die Zielwerte (< 140/90 mmHg) bei fast der Hälfte der Patienten weiterhin nicht erreicht werden.

In einer Arbeit in *The Lancet* wurde der Einfluss von Telemonitoring-gestützter Selbstdosierung von Antihypertensiva im Vergleich zur konventionellen Hypertonieeinstellung verglichen [3]. Es handelt sich um eine randomisierte Studie in 24 Allgemeinärztordinationen in England, die Patienten waren 35–85 Jahre alt und hatten alle zu Beginn einen Blutdruck > 140/90 mmHg. Die Hälfte der > 500 Patienten wurde zur Telemonitoring-Gruppe randomisiert. In dieser führte der Patient Selbstmessungen und Selbstbehandlung des Blutdrucks durch, einschließlich der individuellen Titration der Antihypertensiva je nach Blutdruckwert, zudem erfolgte ein Telemonitoring mittels telefonischer Beratung. Die andere Hälfte der Patienten wurde konventionell, wie bisher auch in Österreich üblich, behandelt. In dieser Studie zeigte sich, dass es nach 12 Monaten in der Telemonitoring-Gruppe zu einer Ab-

nahme des systolischen Blutdrucks um 17,6 mmHg kam, während der Blutdruck in der Kontrollgruppe nur um 12,2 mmHg sank. In der Interventionsgruppe wurden auch mehr Antihypertensiva rezeptiert, hierbei vor allem Kalziumantagonisten und Thiazid-Diuretika. Die Nebenwirkungsraten waren vergleichbar. Diese Arbeit zeigt, dass man durch ein eigenverantwortliches Hypertoniemanagement und telefonische Beratung eine deutlich verbesserte Blutdruckeinstellung erreichen kann. Der Erfolg des Telemonitorings war übrigens unabhängig von Blutdruckhöhe, Alter, Geschlecht und Vorhandensein einer Nierenerkrankung. Lediglich ein hoher IND (Marker für starke soziale Entbehrung) sagte einen schlechten Erfolg voraus [3].

In einer Studie in England wurde der Einfluss der im Jahr 2004 eingeführten „pay for performance“ untersucht. Es handelt sich dabei um ein Refundierungssystem, bei dem der behandelnde Arzt eine erfolgsabhängige Bezahlung erhält, wenn vordefinierte Blutdruckziele erreicht werden [4]. Insgesamt wurden 471.000 Hypertoniker in den Jahren 2000–2007 untersucht. Die Arbeit zeigt zunächst, dass in fast 70 % der Fälle der Blutdruck bei diesen Patienten kontrolliert war, wobei ein Blutdruck von < 150/90 mmHg als „kontrolliert“ definiert war. Auch die regelmäßige monatliche Blutdruckmessung stieg leicht, wurde jedoch durch die „Pay for performance“-Einführung nicht signifikant beeinflusst. Interessant ist auch die Tatsache, dass in dieser Studie gezeigt wurde, dass zwischen 2001 und 2007 die Monotherapie kontinuierlich von > 50 auf 40 % sank, wohingegen die Therapie mit  $\geq 3$  Antihypertensiva kontinuierlich von 10 auf > 20 % anstieg. Insgesamt scheint die erfolgsbasierte Honorierung in der Hypertoniebehandlung keinen Einfluss auf deren Qualität zu haben [4].

## ■ Pathophysiologie

Eine der spannendsten Arbeiten zur Pathophysiologie ist in *Nature Medicine* erschienen [5]. Hierbei geht es um unsere so genannte „innere Uhr“ und den Einfluss von Störungen der „inneren Uhr“ auf humorale Steuerungsmechanismen. Unsere „innere Uhr“ unterliegt einem wichtigen zirkadianen Rhythmus, der ganz wesentlich durch das Licht gesteuert wird. Diese innere Zeitmaschine kann die inneren Rhythmen in Abwesenheit externer Reize für 24 Stunden aufrecht erhalten und wird durch Feedbackschleifen in den suprachiasmatischen Nuclei geregelt [6]. Es gibt ganz wichtige Steuerungsmechanismen zwischen dem zentralvenösen PM und der inneren Uhr in den Zellen des peripheren Gewebes. Diese werden wesentlich durch das neuroendokrine und autonome Nervensystem reguliert. Zirkadiane Rhythmen sind auch genetisch determiniert, uns allen sind die so genannten „extremen Chronotypen“ (d. h. „Frühaufsteher“ bzw. „Nachteulen“) bekannt. Aber auch externe Faktoren wie Schichtarbeit, Jet-Lag oder einfach der Lichtmangel im Winter und bei schlechtem Wetter sind bekannte Störfaktoren der zirkadianen Rhythmen. Sie führen zu Schlafstörungen, Unwohlsein und Ungleichgewicht gewisser humoraler Systeme. Bekannt ist seit vielen Jahren, dass Störungen der zirkadianen Rhythmen die Mortalität und den Tumorprogress bei gewissen Malignomen (z. B. Mammakarzinomen) deutlich verschlechtern. Die experimentellen Daten zeigen auch, dass Ratten, die z. B. nachts bei Licht schlafen müssen, eine erhöhte Krebsanfälligkeit aufweisen, welche melatoninabhängig ist [7].

Das kardiovaskuläre Risiko bei gestörtem zirkadianem Rhythmus ist ebenfalls erhöht. So weisen Schichtarbeiter ein deutlich erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie und ein metabolisches Syndrom auf, die linksventrikulären Dimensionen sind echokardiographisch gemessen deutlich vergrößert [8–10]. Andererseits kann die abendliche Melatoningabe zu einer Senkung des Blutdrucks führen [11]. Suprachiasmatische Kerne oberhalb des Chiasma opticum und unterhalb des dritten Ventrikels werden durch Lichteinfall zur Freisetzung gewisser Mediatoren im Hypothalamus stimuliert (z. B. CRH, GNRH, TRH, u. a.). Sie führen dann zur Aktivierung so genannter Kryptochrome in peripheren Zellen. Diese Kryptochrome sind letztlich für die Steuerung intrazellulärer „Uhren“ verantwortlich, welche wiederum metabolische Prozesse beeinflussen. Wir wissen, dass die innere Uhr zirkadiane Rhythmen gewisser humoraler Systeme steuert. So werden die Kortisol- und Aldosteronproduktion, aber auch die Menge an im Blut vorhandenen immunkompetenten Zellen (Lympho-, Mono- und Thrombozyten sowie Eosinophile) tagesabhängig geregelt. Aldosteronspiegel sind in der Nacht deutlich höher als tagsüber, Kortisolspiegel sinken in der Nacht und steigen erst in den frühen Morgenstunden wieder an [6]. Die Lymphozyten sind im Schlaf deutlich erhöht und nehmen in den frühen Morgenstunden deutlich ab.

## Was hat das alles mit Hypertonie zu tun?

Die in *Nature Medicine* von Doi et al. publizierte Arbeit hat untersucht, welchen Einfluss die Entfernung von Kryptochromen aus den Zellen von Mäusen durch Knock-out-Experimente auf zirkadiane Rhythmen hat [5]. Knock-out-Mäuse, denen Kryptochrom-1 und -2 fehlt, haben eine deutlich erhöhte Aldosteronproduktion, die jedoch nicht primär zu einer Hypertonie führt. Erst wenn man diese Tiere zusätzlich kochsalzreich ernährt, kommt es zu einer deutlichen Blutdruckzunahme, die auf einen Aldosteronantagonisten (Eplerenon) anspricht. Die normalen Mäuse (Wildtyp [WT]) haben normale Blutdruckwerte und keine erhöhten Aldosteronspiegel. Interessant war in dieser Studie auch, dass die Autoren herausgefunden haben, dass für diesen Prozess eine spezielle Dehydrogenase verantwortlich ist, die nur in aldosteronproduzierenden Zellen exprimiert wird und der Kontrolle der zirkadianen Uhr unterliegt [5].

## Welche Überlegungen und Konsequenzen könnten aus dieser hochinteressanten und bahnbrechenden Publikation entstehen?

Bei allen Patienten, die eine Störung der zirkadianen Rhythmen aufweisen, besteht durch diesen aldosteronbedingten Mechanismus ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, insbesondere durch die Hypertonie und vermutlich auch direkt durch die hyperaldosteronismusbedingten Effekte an Myokard und Gefäßen. Somit ist es umso wichtiger, unsere zirkadianen Rhythmen möglichst wenig zu stören, was bei Schichtarbeit sicherlich nicht einfach ist. Es könnte sein, dass durch Melatoningaben die zirkadianen Rhythmen besserbar sind. In jedem Fall ist bei diesen Personen möglicherweise eine aldosteronhemmende Therapie bei Vorliegen einer Hypertonie besonders zielführend. Auch die Chronotherapie, welche bereits von Hermida 2008 vorgeschlagen wurde, kann hier möglicherweise einen besonders positiven Effekt haben [12].

Die Wirkung von Antihypertensiva in Abhängigkeit der Reninspiegel im Plasma wird immer wieder diskutiert, eine neue Arbeit im *American Journal of Hypertension* hat bei 360 Hypertonikern gezeigt, dass die Wirkung von Betablockern und Thiazid-Diuretika durch die Plasma-Reninspiegel vorhergesagt werden kann [13]: Patienten mit hohen Plasma-Reninspiegeln sprachen besonders gut auf den Betablocker Atenolol, Patienten mit sehr niedrigen Plasma-Reninspiegeln hingegen besonders gut auf das Thiazid-Diuretikum an. Somit könnte man statt auszuprobieren in Zukunft die Plasma-Reninspiegel bestimmen und darüber dann eine Aussage der antihypertensiven Wirksamkeit erreichen. Die Unterschiede in dieser Studie lagen immerhin bei systolisch  $-2$  bis  $-10$  mmHg, je nach Höhe des Plasma-Reninspiegels [13].

Eine weitere, außerordentlich spannende Arbeit hat sich mit der Frage beschäftigt, ob es einen Blutdruckanstieg durch Antihypertensiva geben kann [14]. In dieser Arbeit bei  $> 900$  vorher nicht behandelten Hypertonikern wurden retrospektiv diejenigen Patienten herausgesucht, bei denen die Plasma-Reninspiegel vor Therapiebeginn (im Rahmen des „Worksite Hypertension Program“) bekannt waren und eine Hypertonie von  $> 140/90$  mmHg vorlag. Ein Ansprechen auf die antihypertensive Therapie wurde als Abfall des systolischen Blutdrucks um mindestens 10 mmHg definiert, eine blutdrucksteigernde Reaktion auf das Antihypertensivum war definiert als Anstieg des systolischen Blutdrucks um mindestens 10 mmHg. Eingeteilt wurde die Therapieform in natriuretische bzw. dilatierende Antihypertensiva („V-Drugs“, d. h. Diuretika- und Kalziumantagonisten) sowie reninwirksame Medikamente („R-Drugs“, d. h. Betablocker und ACE-Hemmer). Interessant war in dieser Studie, dass es in 5–11 % der Fälle zu einer Blutdrucksteigerung unter Antihypertensiva gekommen ist, die Rate an Blutdrucksteigerungen war bei ACE-Hemmern und Betablockern größer als bei Diuretika und Kalziumantagonisten. Bei niedrigen Plasma-Reninspiegeln lag der Anteil der Patienten mit Blutdrucksteigerungen unter Betablockern und ACE-Hemmern sogar bei fast 17 %. Diese Studie zeigt einen überraschend hohen Anteil an Patienten, die durch eine antihypertensive Therapie nicht nur keine Blutdrucksenkung, sondern sogar einen Blutdruckanstieg aufweisen [14]. Für mich ist diese Studie ein wichtiger Anstoß, in Zukunft vorsichtiger zu reagieren, wenn ein Patient klagt, sein Blutdruck sei nach Einnahme eines Antihypertensivums höher als vorher!

## ■ Zielwerte

Einige interessante Arbeiten wurden zur Frage der Zielwerte bei Hypertonie durchgeführt.

Zunächst wurde im *British Medical Journal* in einer Studie die Frage aufgeworfen, wie die Messwerte einer 24-h-ABDM, die ja zu Recht als Goldstandard gilt, mit den in der Praxis bzw. im Krankenhaus gemessenen Werten vergleichbar sind [15]. Dazu wurden die Daten der 24-h-RR-Messung von  $> 8500$  Messungen in 11 Zentren in Australien mit den entsprechenden Klinik- und Praxiswerten verglichen. Das Ergebnis dieser Studie zeigt zunächst, dass die Abweichung der Messwerte zu Klinik- und Praxiswerten umso größer ist, je höher die Blutdruckwerte sind. So lagen in der 24-h-RR-Mes-

sung die gemessenen Mittelwerte am Tag bei 136/87 mmHg, die Office-RR-Messung bei 140/90 mmHg, bei niedrigeren ABDM-Werten (124/74 mmHg) waren die Office-Werte nahezu vergleichbar. Interessant war auch, dass die von Ärzten gemessenen Werte am stärksten nach oben abwichen und somit nahezu unbrauchbar waren [15].

In einer Nachanalyse von Subgruppen der INVEST-Studie (23.000 Patienten) wurde untersucht, ob eine strenge Blutdruckkontrolle ( $< 130$  mmHg systolisch) gegenüber einer normalen Blutdruckkontrolle ( $< 140$  mmHg systolisch) bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer koronaren Herzkrankheit einen Nutzen bringt [16]. In dieser Studie zeigte sich kein Unterschied der Gesamtmortalität sowie ein Risiko von Myokardinfarkten oder Schlaganfall zwischen den  $< 130$  mmHg systolisch eingestellten Patienten gegenüber den normal ( $< 140$  mmHg systolisch) eingestellten Patienten. Für sehr niedrige Blutdruckwerte ( $< 110$  mmHg systolisch) wurde sogar eine Zunahme der Gesamtmortalität aufgezeigt.

In einer prospektiven randomisierten Studie bei  $> 4700$  Typ-2-Diabetikern (ACCORD-Studie) wurde auf eine scharfe (d. h.  $< 120$  mmHg systolisch) und eine Standardtherapie ( $< 140$  mmHg systolisch) randomisiert [17]. Der gesamte Beobachtungszeitraum lag insgesamt bei 8 Jahren. Nach einem Jahr Therapie war der Blutdruck in der scharf eingestellten Gruppe bei 119 mmHg systolisch, in der konventionellen Gruppe bei 134 mmHg systolisch. Der primäre Endpunkt (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) wurde in 1,9 bzw. 2,1 % der Fälle erreicht. In dieser Studie gab es keine Unterschiede beim Endpunkt und bei den Subgruppen mit Ausnahme einer signifikanten, etwas stärkeren Senkung der Schlaganfallrate (0,32 vs. 0,53 %).

## Was lernen wir nun aus diesen beiden Studien?

Vermutlich ist es bei Diabetikern wohl nicht zielführend, den systolischen Blutdruck schärfer (d. h.  $< 135$  mmHg) zu senken, außer es besteht ein besonders hohes Schlaganfallrisiko. Insbesondere sollte man mit einer scharfen Blutdrucksenkung vorsichtig sein, wenn eine KHK vermutet wird, man den genauen Koronarstatus dieser Patienten aber nicht kennt, da vor allem der niedrige diastolische Blutdruck, der für die Koronarperfusion wichtig ist, zu einer Myokardischämie führen kann.

In *The Lancet* erschien eine weitere Studie, die die Frage aufwarf, ob die Variabilität des Blutdrucks ebenfalls einen prognostischen Einfluss hat [18]. Es wurden in einer Metaanalyse die Daten aus der ASCOT-BPLA- sowie der UK-TIA-Studie im Hinblick auf den Einfluss der Blutdruckvariabilität von einer Visite zur nächsten untersucht. In dieser Studie war die Variabilität des Blutdrucks mit einem deutlich erhöhten Risiko für Schlaganfall verbunden. Je höher die Perzentile der Standardabweichung des systolischen Blutdrucks lagen (d. h. je höher die Variabilität des systolischen Blutdrucks war), desto höher war das Risiko für einen Schlaganfall, in der höchsten Perzentile lag ein 6-fach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall vor.

In diesem Zusammenhang ist eine weitere Arbeit aus *The Lancet* erwähnenswert, bei der in einer Metaanalyse aus 389



verwertbaren Studien die Varianz der gemessenen Blutdruckwerte mit der Wirkstoffklasse verglichen wurde. Interessanterweise wurde durch Kalziumantagonisten und Thiazid-Diuretika dabei die Varianz des Blutdrucks eher gesenkt, während ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten und Betablocker eher zu einer gesteigerten Varianz führten, welche wiederum auch Einfluss auf das Schlaganfallrisiko hatte [19].

Diese beiden Studien zeigen, dass wir neben der absoluten Höhe des Blutdrucks auch auf die Schwankungen, d. h. auf die Variabilität des Blutdrucks achten sollten.

## ■ Pharmaka

Einige neue Studien zu Pharmaka und Kombinationstherapie wurden im Jahre 2010 bzw. Anfang 2011 publiziert.

Die ACCELERATE-Studie untersuchte die Wirkung des Renin-Antagonisten Aliskiren im Vergleich zu Amlodipin und deren Kombination auf die antihypertensive Wirksamkeit bei 1200 Hypertonikern [20]. In dieser Studie wurden entweder 5 mg Amlodipin oder 150 mg Aliskiren oder die Kombination von beiden über 8 Wochen verabreicht. Anschließend wurde die Dosis jeweils verdoppelt, nach weiteren 8 Wochen wurde dann das jeweils andere Hypertensivum ergänzt, nach weiteren 8 Wochen schließlich noch ein Thiazid-Diuretikum oder Placebo hinzugefügt, falls notwendig. Die Studie zeigt, dass in der Monotherapie die Wirkung von Aliskiren und auch Amlodipin vergleichbar ist, die Kombinationstherapie ist wie zu erwarten deutlich besser. Insgesamt kam es in der Monotherapie zu einer Senkung von etwa 12–14 mmHg systolisch, in der Kombinationstherapie etwa 22 mmHg systolisch. Die Studienabbruchrate wegen unerwünschter schwerer Nebenwirkungen lag bei 14–18 %. Diese Studie ist für mich eher enttäuschend, weil sie eine relativ schwache antihypertensive Wirksamkeit von Aliskiren in der in Österreich zugelassenen Dosis zeigt und auch hier die Kombinationstherapie notwendig ist.

Eine weitere Studie (EFFECTIVE) hat bei 107 Patienten eine Kombinationstherapie von Candesartan mit Hydrochlorothiazid untersucht [21]. In Stufe 1 wurde Candesartan 16 mg Monotherapie verabreicht, nach 2 Wochen erfolgte die Addition von 12,5 mg Hydrochlorothiazid, nach weiteren 4 Wochen die Verdoppelung beider Komponenten (d. h. Candesartan 32 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg).

Insgesamt konnte mit dieser Kombinationstherapie, die ja eine einzelne Tablette beinhaltet, eine beeindruckende Blutdrucksenkung von –44 mmHg systolisch und –32 mmHg diastolisch erreicht werden, die im Vergleich zu der Blutdrucksenkung mit der Kombinationstherapie mit Aliskiren und Amlodipin deutlich besser ist.

Somit sind auch Anfang 2011 hinsichtlich Verträglichkeit und Wirksamkeit derzeit die Angiotensin-1-Rezeptorblocker, gegebenenfalls in Kombination mit einem Diuretikum und einem Kalziumantagonisten, weiterhin die Messlatte und aus meiner Sicht auch der Goldstandard.

Diverse Metaanalysen haben einen blutdrucksenkenden Effekt von Statinen postuliert [22]. Diese Frage wurde nun end-

lich prospektiv in der PHYLLIS-Studie aus Italien in 13 italienischen Krankenhäusern bei 508 Hypertonikern mit Hypercholesterinämie untersucht [23]. Die Patienten wurden auf 40 mg Pravastatin „on top“ einer Therapie mit einem ACE-Hemmer (Fosinopril) oder einem Diuretikum (HCT) randomisiert. Diese Studie zeigte keinen Unterschied – weder bei den im Krankenhaus gemessenen Blutdruckwerten noch in der 24-h-ABDM – in der mit und ohne Statin behandelten Gruppe. Somit haben Statine bei all ihren zweifelsohne positiven Werten keinen direkten Einfluss auf den Blutdruck.

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob es durch Antibiotika bei Patienten, die unter RAS-Blockade stehen, zu Hyperkaliämien kommen kann [24]. Hintergrund ist die seit > 15 Jahren bekannte Tatsache, dass Trimethoprim strukturelle und pharmakologische Ähnlichkeiten mit Amilorid hat und die tubuläre Kaliumausscheidung um bis zu 40 % reduziert. In dieser Fall-Kontroll-Studie bei 440.000 Fällen, bei denen in 40 Jahren > 4000× eine Hyperkaliämie aufgetreten ist (371 davon antibiotikaassoziiert) wurden verschiedene Antibiotika analysiert. Alle Patienten waren unter einer Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem AT<sub>1</sub>-Antagonisten. Außer Trimethoprim-Sulfamethoxazol-haltigen Antibiotika kam es bei keinem der anderen Antibiotika (Amoxicillin, Nitrofurantoin, Ciprofloxacin, Norfloxacin) zu einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie. Unter Trimethoprim-hältigen Antibiotika war das Risiko um das fast 7-Fache erhöht. Somit sollte man bei Patienten, die unter einer RAS-Blockade stehen, die Gabe von Trimethoprim vermeiden bzw. das Serumkalium engmaschig kontrollieren.

## ■ Komorbidität

In Metaanalysen wird immer wieder postuliert, dass es gegenüber Kalziumantagonisten durch RAS-Blockade mit AT<sub>1</sub>-Blockern oder ACE-Hemmern zu einer Abnahme der Häufigkeit des Wiederauftretens von Vorhofflimmern kommen kann. Eine aktuelle Metaanalyse hat dies bei > 4600 Patienten untersucht; gegenüber einer Kalziumantagonistentherapie war bei diesen Patienten das Risiko vermindert, wenn sie unter Beta-blockern, AT<sub>1</sub>-Blockern oder ACE-Hemmern standen [25]. Bei Einnahme von AT<sub>1</sub>-Blockern war das Risiko eines Vorhofflimmerns am geringsten.

Eine weitere, kleine prospektive Studie hat bei 164 Patienten, die seit 4 Jahren bekanntes intermittierendes Vorhofflimmern hatten, eine 12-monatige Therapie mit Spironolacton, Enalapril oder Betablocker untersucht [26]. In dieser Studie hat die Kombination aus Spironolacton und Betablocker zur stärksten Reduktion des Auftretens von Vorhofflimmerepisoden geführt. Die Therapie mit einem ACE-Hemmer war hier nur an zweiter Stelle, wobei der verwendete ACE-Hemmer Enalapril war.

Aus diesen beiden Arbeiten ergibt sich für mich somit, dass sowohl AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten als auch Aldosteronantagonisten und Betablocker bei diesen Patienten bevorzugt eingesetzt werden sollten.

### Welchen Einfluss hat die Blutdruckkontrolle auf die Nierenfunktion und Proteinurie?

In einer pädiatrischen Studie bei 385 Kindern (3–18 Jahre alt) aus Heidelberg wurde die Frage untersucht, ob eine stärkere Blutdrucksenkung den primären Endpunkt (Abnahme der glomerulären Filtrationsrate [GFR] oder terminale Niereninsuffizienz) beeinflusst [27]. Diese Kinder wurden mit 6 mg Ramipril pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche behandelt, gegebenenfalls zusätzlich mit anderen Antihypertensiva. In beiden Gruppen war nach der 5-jährigen Beobachtungszeit trotz der nur geringen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (–3,8 mmHg nach 12 Monaten, –2,9 mmHg mittlerer Blutdruck nach 60 Monaten) ein deutlich selteneres Auftreten des Endpunkts in der schärfer antihypertensiv behandelten Patientengruppe zu verzeichnen (29,9 vs. 41,7 %). Somit ist zumindest bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nephropathie die aggressivere Blutdrucksenkung für die Erhaltung der Nierenfunktion günstig. Allerdings gab es ein auch bereits aus anderen Studien bekanntes so genanntes „late escape“, d. h. nach ca. 3 Jahren Therapie stieg die Proteinurie wieder an, obwohl der Blutdruck weiterhin gut eingestellt war.

Eine weitere Studie im *New England Journal of Medicine* hat bei 1100 Erwachsenen den Einfluss einer aggressiveren Blutdrucksenkung auf die Nierenfunktion untersucht [28]. In der intensiveren Gruppe waren die Patienten auf 130/78 mmHg eingestellt, in der weniger intensiven betrug der Blutdruck 141/86 mmHg. Hier fand sich nach 8–10 Jahren Follow-up kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Endpunkts (Kreatininverdoppelung, terminale Niereninsuffizienz oder Tod). Allerdings bestand bei Patienten in der Subgruppe mit stärkerer Proteinurie (Protein-Kreatinin-Ratio > 0,22) ein signifikant niedrigeres Risiko, den Endpunkt zu erreichen (HR 0,73). Einschränkend muss zu dieser Studie gesagt werden, dass es sich ausschließlich um schwarze Patienten handelte. Ob diese Daten auf andere Bevölkerungsgruppen ohne Weiteres übertragbar sind, ist nicht klar.

Die Subanalyse der ACCOMPLISH-Studie untersuchte, ob bei Patienten mit Albuminurie die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Kalziumantagonisten der Kombinationstherapie ACE-Hemmer plus Thiazid-Diuretikum überlegen ist [29]. Der primäre renale Endpunkt war definiert als Verdoppelung des Kreatinins oder terminale Niereninsuffizienz. Dieser wurde in der Gruppe, die mit einem Kalziumantagonisten (Amlodipin) behandelt wurde, nach 42 Monaten deutlich signifikant seltener erreicht als in der Thiazidgruppe. In der ACCOMPLISH-Studie wurden jedoch keine Patienten mit ausgeprägter Nephropathie untersucht. Es handelt sich vielmehr um Hypertoniker mit Albuminurie, sodass diese Daten nicht ohne Weiteres auf nephrologische Patienten übertragbar sind.

### ■ Führen Antihypertensiva zu Krebs?

Diese Frage wurde durch eine *Lancet*-Metaanalyse Anfang 2010 aufgeworfen und hat zu viel Unruhe bei Patienten und Ärzten geführt. Anfang 2011 wurde in *Lancet Oncology* glücklicherweise eine Metaanalyse über 70 Studien von 1950–2010 untersucht, die insgesamt 324.000 Patienten eingeschlossen hat [30]. Hierbei wurden in einer Netzwerkanalyse sämtliche Monosubstanzen und auch zum Teil Kombina-

tionen gegeneinander und gegen Placebo untersucht. Erfreulicherweise konnte für keine der aktuellen Wirkstoffklassen, d. h. AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmer, Betablocker und Kalziumantagonisten, ein erhöhtes Krebsrisiko oder eine Steigerung der krebisbedingten Mortalität gezeigt werden. Mit der Kombination von ACE-Hemmern plus AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten fand sich in erster Linie aufgrund der ONTARGET-Daten eine leicht erhöhte krebisbedingte Mortalität. Insgesamt konnte aufgrund dieser Daten die Sorge entkräftet werden, dass Antihypertensiva einen wesentlichen Einfluss auf das Krebsrisiko haben.

### ■ Nicht-medikamentöse Therapie

Zur nicht-medikamentösen Therapie sind im vergangenen Jahr 2 wichtige Arbeiten erschienen. Eine Arbeit hat bei > 100 Patienten den Einfluss einer renalen Denervierung auf die Hypertonie untersucht („Simplicity-HTN-2“) [31]. Hierbei werden über einen transarteriell in die Nierenarterie gelegten Katheter mittels Radiofrequenz die paravaskulären renalen Nerven zerstört, welche bekanntermaßen für sympathikusaktivierende renale Afferenzen verantwortlich sind. Nach 6 Monaten kam es in der therapierten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe zu einer deutlichen Senkung des Blutdrucks (–32/–12 mmHg systolisch/diastolisch), in der 24-h-ABDM-Messung betrug die Blutdrucksenkung jedoch nur –11/–7 mmHg.

In einer weiteren Studie wurde zunächst offen („proof of concept“) der Einfluss einer Baroreflexaktivierung mittels eines den Karotissinus elektrisch stimulierenden Schrittmachersystems (RHEOS) untersucht [32]. Insgesamt wurden hierbei 45 Patienten eingeschlossen, von denen 17 Personen 2 Jahre lang nachverfolgt werden konnten. Die Blutdrucksenkung nach 3 Monaten betrug –21/–12 mmHg und nach 2 Jahren –33/–22 mmHg. Auch hier lagen die mittels 24-h-RR-Messung nachgewiesenen blutdrucksenkenden Effekte deutlich niedriger. In etwa 10 % der Fälle kam es zu durch die Implantation des Baroreflexschrittmachers bedingten schweren Nebenwirkungen.

Beide nicht-medikamentösen Therapieformen sind invasive Methoden, die aus meiner Sicht derzeit nur schweren, sonst nicht therapierbaren Hypertoniefällen vorbehalten bleiben sollten. Aufgrund der unklaren Datenlage sollten diese Devices ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien in erfahrenen Zentren eingesetzt werden. Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist die renale Denervierung wegen der geringeren Nebenwirkungsrate der Baroreflexaktivierung zu bevorzugen.

### ■ Widmung

Der Autor widmet diesen Artikel Herrn Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany zum 70. Geburtstag in herzlicher, freundschaftlicher Verbundenheit.

### ■ Interessenkonflikt

Der Autor erhielt Honorare für Beratung und Vorträge von Takeda, Menarini, Fresenius und Abbott.

## Literatur:

1. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010; 362: 485–93.
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010; 303: 2043–50.
3. McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Tele-monitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 163–72.
4. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, et al. Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ* 2011; 342: d108.
5. Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient cry-null mice involves dysregulated adrenal hsd3b6. *Nat Med* 2010; 16: 67–74.
6. Fu L, Lee CC. The circadian clock: Paced-maker and tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 350–61.
7. Cos S, Mediavilla D, Martinez-Campa C, et al. Exposure to light-at-night increases the growth of DMBA-induced mammary adenocarcinomas in rats. *Cancer Lett* 2006; 235: 266–71.
8. Martino TA, Tata N, Belsham DD, et al. Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronization. *Hypertension* 2007; 49: 1104–13.
9. Suwazono Y, Dochi M, Sakata K, et al. Shift work is a risk factor for increased blood pressure in Japanese men: a 14-year historical cohort study. *Hypertension* 2008; 52: 581–6.
10. Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC. Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: A five-year follow-up. *Chronobiol Int* 2009; 26: 740–55.
11. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 192–7.
12. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 69–76.
13. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, et al. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to beta-blocker and thiazide diuretic as monotherapy and add-on therapy for hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1014–22.
14. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, et al. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1031–7.
15. Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: Prospective cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1104.
16. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–8.
17. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85.
18. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
19. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.
20. Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, et al. Alikiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011; 377: 312–20.
21. Baumgart P, Kiel G, Naudts I. Candesartan Cilexetil 32 mg und Hydrochlorothiazid (HCT) 25 mg bei bisher unbehandelten Patienten mit schwerer essentieller Hypertonie. *Z Nieren Hochdruckkrht* 2010; 7: Abstract.
22. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, et al. Do statins reduce blood pressure?: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; 49: 792–8.
23. Mancia G, Parati G, Revera M, et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: Evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ* 2010; 340: c1197.
24. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: A population-based study. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1045–9.
25. Schaar BA, Schneider C, Jick SS, et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: A nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 78–84.
26. Dabrowski R, Borowiec A, Smolis-Bak E, et al. Effect of combined spironolactone-beta-blocker ± enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am J Cardiol* 2010; 106: 1609–14.
27. Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639–50.
28. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918–29.
29. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–81.
30. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: Network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011; 12: 65–82.
31. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
32. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: Results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1254–8.

## Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel

Medizinstudium an den Universitäten Padova, Berlin und Heidelberg, 1991 Promotion am deutschen Herzzentrum der Freien Universität Berlin. Ausbildung in Innerer Medizin, Nephrologie und Kardiologie in Basel, Bern, Rochester und Essen. 2000 Habilitation (Universitätsklinik Essen). Seit 2002 Facharzt für Innere Medizin, Nephrologie und Kardiologie. Seit 2003 Vorstand der Abteilung für Innere Medizin am A.Ö. Krankenhaus Zell am See. Seit 2007 Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH), seit 2008 „Clinical Hypertension“-Spezialist der „European Society of Hypertension“ (ESH). Er unterrichtet an der Paracelsus Universitätsklinik Salzburg, der Universitätsklinik Duisburg-Essen und bei diversen Ärztefortbildungen (Bund Deutscher Internisten u. ä.).





# 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](#)