

MedReview

JOURNAL FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE 2-2011

9. – 11. Dezember 2010 in Berlin
Hypertonie 2010

Salz im Fokus

**Klinische Studien für
therapieresistente Hypertonie**

**Hochrisikohypertoniker
therapeutische Strategie**



Herausgeber und Verlag:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rotherstraße 21

10245 Berlin

Telefon 030 / 47 03 14-32

Telefax 030 / 47 03 14-44

medreview@wiley.com

www.blackwell.de

Chefredaktion:

Alexandra Pearl

Redaktion und Berichte:

Rüdiger Zart

Anzeigen:

WILEY-BLACKWELL

Blackwell Verlag GmbH

Rita Mattutat

Tel.: 030 / 47 03 14-30

Fax: 030 / 47 03 14-44

rita.mattutat@wiley.com

**Verlagsrepräsentanz für Anzeigen,
Sonderdrucke und Sonderausgaben:**

Kerstin Kaminsky

Bornfelsgasse 13

65589 Hadamar

Tel.: 06433 / 94 90 935

Fax: 06433 / 94 90 936

kerstin.kaminsky@t-online.de

Produktion:

Schröders Agentur, Berlin

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm. Für ihren Inhalt sind allein die jeweiligen Autoren bzw. Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

z.Zt. gültige Anzeigenpreisliste 12/2011

Nr. 2, 12. Jahrgang, Februar 2011

ISSN 1615-777X (Printversion)

ISSN 1616-8496 (Onlineversion)

ZKZ 52915

Einzelpreis: € 13,- zzgl. Mwst.

Abonnement: € 140,- zzgl. Mwst.



IWV – Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V.
4/2010

www.medreviews.de

INHALT

Hypertonie 2010
Auf hohem Niveau – Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2

Hat Salz einen Einfluss auf die linksventrikuläre Masse bei therapierefraktärer Hypertonie? 3
 Ulrike Raff

Therapieresistente Hypertonie – Neue Studien zur sympathischen Nierenarteriendenerivation 4
 Felix Mahfoud und Michael Böhm

Ein Modell für Atherosklerose?
Funktionelle Analyse der MRA-Knock-out-Maus 6
 Jennifer Freyer, Lübeck

Molekularer Mechanismus der Angiotensin-II-bedingten Proteinurie 7
 Eva Königshausen, Lars Christian Rump, Lorenz Sellin et al.

Blutdruckmonitoring – Integration in den Praxisalltag 11
 Walter Sehnert

Hypertensive Diabetiker – Was ist wirklich wichtig für die Endpunktreduktion? 13
 Siegfried Eckert

Bluthochdruck und sportliche Aktivitäten 15
 Reinhard G. Ketelhut

Telemonitoring bei Hämodialysepatienten 17
 Egbert G. Schulz et al.

INTERVIEW

Schlafapnoe-Therapie bei Hypertonie – wer profitiert von der Therapie bei Nacht? 10

SONDERBERICHTE

Der „Hochrisiko“-Hypertoniker: Eine Übersicht therapeutischer Strategien 8

Evidenzbasierte Therapie der Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt 14

IN EIGENER SACHE

Wechsel in der Chefredaktion

Nach 20 Jahren Verantwortung für den MedReport gehe ich am 1. März 2011 in den (Un)Ruhestand. Meine Tätigkeit bei Blackwell als Chefredakteurin für MedReport und MedReview sowie weitere Kongresspublikationen war spannend. Sie hat meinen Blick auf die Dinge des Lebens geschärft und viel Freude gemacht. Denn ich habe dabei viel gelernt und interessante Menschen kennen und schätzen gelernt. Ich danke allen, die mit mir zusammen gearbeitet haben, vor allem zahlreichen Wissenschaftlern und Ärzten, Kongresspräsidenten wie Autoren unserer Publikationen. Und ich hoffe, dass sie meine Nachfolgerin Alexandra Pearl ebenso unterstützen wie mich.



Beata Dümde

Als ehemaliger Strategic Communications Manager und Redakteurin von internationalen und europäischen Medizin- und Nutraceutical Fachpublikationen, freue ich mich sehr auf die neuen Herausforderungen. Nach meinem M. Sc. im Fach Biomedizin an der University of London habe ich die Universität verlassen, um mich dem Schreiben und Publizieren von vor allem medizinischen Sachverhalten zu widmen. In meiner neuen Tätigkeit als Chefredakteurin des MedReport und MedReview freue ich mich darauf, diese etablierten Publikationen gemeinsam mit Ihnen weiterzuentwickeln.



Alexandra Pearl

Hypertonie 2010

Auf hohem Niveau – Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie

Der 34. Wissenschaftliche Kongress der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL® – Deutschen Hypertonie Gesellschaft, der vom 9. bis 11. Dezember 2010 in Berlin stattfand, bot ein breitgefächertes wissenschaftliches Programm, das für Internisten, Diabetologen, Nephrologen und Hausärzte gleichermaßen relevant und interessant war. Die Schwerpunkte lagen in diesem Jahr auf den Themengebieten „Hypertonie und zerebrovaskuläre Medizin“, „Hypertonie und Diabetes mellitus“, „Hypertonie und Salz“ und „Hypertonie und antithrombotische Therapie“.

Neben diesen klinisch relevanten Themenschwerpunkten ergänzten Symposien zu aktuell interessanten Themen aus dem Bereich der Grundlagenforschung der Hypertensiologie das Programm. Hier lag der Fokus 2010 auf der Fibrose als Manifestation hypertensiver Endorganschäden, der Epidemiologie der Hypertonie in Deutschland und der Hypertonie in der Altersmedizin. Mit der Auswahl dieser Themenschwerpunkte gelang es den Veranstaltern den besonderen interdisziplinären Aufgaben und Herausforderungen des „Querschnitts“ Hypertensiologie Rechnung zu tragen. In Deutschland ist Bluthochdruck die Volkskrankheit Nummer 1. Hypertonie tut nicht weh, ist aber der größte Risikofaktor für Schlaganfall, Herzversagen und Nierenversagen.

Deutschland weist eine der höchsten Raten an Bluthochdruck-Erkrankungen in der

Welt auf: Mehr als 45 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland leiden an arterieller Hypertonie, weniger als 20 % der Hypertoniepatienten sind effektiv behandelt. Forschungsförderung im Bereich Hypertensiologie ist angesichts dieser hohen Prävalenz der Hypertonie und der stetig wachsenden Inzidenz dringend notwendig. Aus diesem Grund verleiht die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft und die Deutsche Hypertonie Stiftung (DHS®) Wissenschaftspreise, um herausragende wissenschaftliche Leistungen zu honorieren und einen zusätzlichen Anreiz für ein besonderes Forschungsengagement im Bereich der Hypertensiologie zu schaffen.

Preis für besondere Verdienste auf dem Gebiet der Hochdruckforschung

Der bedeutendste Preis der Deutschen Hochdruckliga, der Franz-Gross-Wissenschaftspreis, wurde 2010 Professor Dr. Armin Kurtz vom Institut für Physiologie der Universität Regensburg verliehen. Die DHL würdigte damit die wissenschaftlichen Leistungen des Regensburger Forschers auf dem Gebiet der Hypertonie- bzw. Bluthochdruckforschung. Prof. Kurtz hat sich in seinen Arbeiten besonders durch seine international anerkannten Forschungsleistungen zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hervorgetan, das den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers regelt und zudem eines der wichtigsten blutdruckregulierenden „Werkzeuge“ des Körpers ist. Die Verleihung des Preises, mit dem eine Fördersumme in Höhe von 10.000 Euro verbunden ist, erfolgte auf Beschluss des Vorstands der Deutschen Hochdruckliga.

Der letzte Tag der Tagung stand ganz im Zeichen des Patienten. Das Arzt-Patienten-Forum bot Bürgerinnen und Bürgern, bei freiem Eintritt, neben dem Blutdruckmessen, viele wertvolle Informationen rund um das Thema Bluthochdruck.



Prof. Dr. Armin Kurtz vom Institut für Physiologie der Universität Regensburg bedankt sich für den Franz-Gross-Wissenschaftspreis 2010.

Hypertonie 2011 in Köln

Wir möchten Sie schon jetzt auf den 35. Wissenschaftlichen Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutsche Hypertonie Gesellschaft vom 24. bis 26. November 2011 in Köln aufmerksam machen. Der Kongress unter der Präsidentschaft von Prof. Dr. med. Thomas Mengden, Leiter des Zentrums für Vaskuläre Medizin des Kerckhoff-Rehabilitationszentrum in Bad Nauheim, und Prof. Dr. med. Hans-Georg Predel, Leiter des Instituts für Kreislaufforschung und Sportmedizin in Köln, steht unter dem Motto: „Arterielle Hypertonie – von der Drucksenkung zur integrativen Gefäßmedizin“. Das Leitmotiv spiegelt aktuelle wissenschaftliche und klinische Entwicklungen wider, die neue Wege einer modernen Diagnostik und Therapie der systemischen Gefäßerkrankung „arterielle Hypertonie“ aufzeigen.

Redaktion MedReview



Die Kongresspräsidenten Prof. Dr. Joachim D. Hoyer (li), Klinik für Innere Medizin und Nephrologie, Transplantationszentrum Marburg, und Prof. Dr. Reinhold Kreuz (re), Institut für Klinische Pharmakologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, eröffnen die Tagung.

Hat Salz einen Einfluss auf die linksventrikuläre Masse bei therapierefraktärer Hypertonie?

Ulrike Raff, Erlangen

Vor ca. 8000 Jahren, als die Menschheit begann mit Salz – dem „weißen Gold“ – Fleisch und Agrarprodukte zu konservieren, stieg der Salzkonsum massiv an. Heute ist Salz ein Grundbestandteil unserer Nahrung und oft in großen Mengen in vorproduzierten Lebensmitteln als Stabilisator oder Geschmacksträger enthalten. Somit werden durchschnittlich 10–12 g von jedem pro Tag konsumiert. Tatsächlich benötigen wir aber nur einen Bruchteil dieser Menge.

In den letzten Jahrzehnten wurden zunehmend auch die negativen Auswirkungen von Salz bekannt, so z. B. die Effekte von Salz auf den Blutdruck. Rund 40 % der Menschen sind salzsensitiv, d. h. durch eine Reduktion des Salzkonsums kann eine Senkung des Blutdrucks erzielt werden. Bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie wurde eine besonders hohe Salzsensitivität festgestellt. Pimenta et al. führten in einer randomisierten Cross-over-Studie Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie einer salzarmen und einer salzreichen Diät zu und konnten zeigen, dass während der salzarmen Phase eine Reduktion des Blutdruckes von 22,7 mmHg systolisch und 9,1 mmHg diastolisch erreicht werden konnte [1]. Gerade Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie stellen in der täglichen Praxis eine besondere Herausforderung dar, ist doch trotz forcierter antihypertensiver Therapie oft nur eine unzureichende Blutdruckeinstellung zu erreichen. Aus dieser unzureichenden Blutdruckeinstellung resultiert dann auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Endorganschäden. Kardiovaskuläre Organschädigungen können aber auch aus einer hohen Salzzufuhr – auch blutdruckunabhängig – resultieren. So konnte in verschiedenen Studien der Zusammenhang zwischen hohem Salzkonsum und Schlaganfall hergestellt werden. Ebenfalls wurde wiederholt bei essenzieller Hypertonie aber auch in Querschnittuntersuchungen der Normalbevölkerung gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Salzkonsum und der linksventrikulären Masse bzw. der linksventrikulären Hypertrophie besteht.

Salz und Blutdruck

Im Hinblick auf die hohe Salzsensitivität des Blutdrucks bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie haben wir in einer Querschnittsuntersuchung den Zusammenhang zwischen Salz, linksventrikulärer Masse und

Blutdruck bei 76 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie untersucht.

Dabei wurde die linksventrikuläre Masse mittels MRT gemessen. Der tägliche Salzkonsum wurde über die Messung der Natriumausscheidung im 24h-Urin bestimmt. Außerdem wurde bei allen Patienten eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt.

Die Patienten waren $59,8 \pm 8,2$ Jahre und hatten einem BMI von $28,7 \pm 4,3$ kg/m². Zur Blutdrucksenkung wurden durchschnittlich $3,8 \pm 0,7$ Antihypertensiva eingenommen. Der Salzkonsum bei den Patienten lag im Mittel bei 11 g/d.

Bei diesen Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation der linksventrikulären Masse mit der Urin-Natriumausscheidung ($r=0,324$; $p=0,004$), dem systolischen ($r=0,321$; $p=0,005$) und diastolischen ($r=0,236$; $p=0,040$) Blutdruck der 24h-Messung sowie mit dem BMI ($r=0,446$; $p<0,001$). Die Dauer der therapierefraktären Hyperto-

nie oder das Alter der Patienten hatten dabei keinen Einfluss auf die linksventrikuläre Masse. Weitere Analysen zeigten, dass bei der Gruppe der Patienten, die einen hohen Salzkonsum hatten (11–27 g/d), dieser eine unabhängige Einflussgröße für die linksventrikuläre Masse darstellte ($\beta=0,456$; $p=0,001$) – nicht aber der systolische und der diastolische 24h-Blutdruck.

Fazit

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei therapierefraktärer Hypertonie ein hoher Salzkonsum – unabhängig vom Blutdruck – Auswirkungen auf die kardiale Struktur hat. Um diese Effekte weiterführend zu klären, sind aber kontrollierte prospektive Studien mit einer entsprechenden salzmodulierten Kost nötig.

LITERATUR

Pimenta E. et al. Hypertension 2009; 54.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Ulrike Raff
Medizinische Klinik 4
Nephrologie und Hypertensiologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
ulrike.raff@uk-erlangen.de



ANKÜNDIGUNG

30. April bis 3. Mai 2011

117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

HAUPTTHEMEN

Stoffwechselmedizin, Personalisierte Therapie in der Onkologie, Immunität und Entzündung, Klinische Epidemiologie

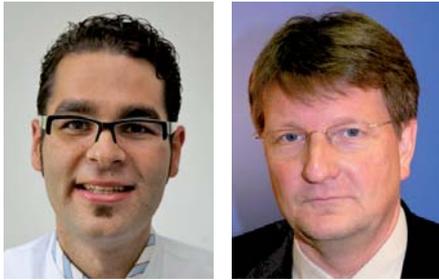
TAGUNGSORT

Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

KONGRESSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert, FRCP, FACP
Direktor der Medizinischen Klinik I
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck

www.dgim2011.de



Dr. Felix Mahfoud

Prof. Dr. Michael Böhm

Therapieresistente Hypertonie

Neue Studien zur sympathischen Nierenarteriendenerivation

Felix Mahfoud und Michael Böhm, Homburg/Saar

Die arterielle Hypertonie gehört zu den häufigsten chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Europa und den USA. Lässt sich trotz einer dreifach antihypertensiven Therapie in adäquater Dosierung (inklusive Diuretikum) keine leitliniengerechte Blutdruckeinstellung erzielen [1], liegt eine sogenannte therapieresistente Hypertonie vor. Der geringe Erfolg der medikamentösen Therapie bei dieser Patientengruppe ist von prognostischer Relevanz, da die arterielle Hypertonie einen bedeutsamen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt [2].

Die Pathogenese der medikamentös nicht einstellbaren Hypertonie ist multifaktoriell. Bei der Hypertonieentstehung als auch bei der häufigen Entwicklung von Endorganschäden und Komorbiditäten kommt der Überaktivität des sympathischen Nervensystems – vor allem der renalen Sympathikusfasern – eine entscheidende Bedeutung zu. Diese liegen netzartig in der Adventitia der Nierengefäße. Eine renale Ischämie oder eine Erhöhung der Adenosinkonzentration führt zu einer Stimulation afferenter sympathischer Nervenfasern. Efferente renale sympathische Nervenfasern wiederum stimulieren über β_1 -Adrenorezeptoren die Reninfreisetzung im juxtaglomerulären Apparat [3], über α_{1B} -Adrenorezeptoren die tubuläre Resorption von Natrium [4] und über α_{1A} -Adrenorezeptoren eine renale Vasokonstriktion mit konsekutiver Abnahme des renalen Blutflusses [5, 6] (Abb. 1). Des Weiteren sind die efferenten Nervenfasern an der Endorganwirkung des Sympathikus beteiligt. Die Interaktion der afferenten und efferenten sympathischen Nervenfasern und deren Interaktion an den Nieren führen zur Aufrechterhaltung und Progression der arteriellen Hypertonie.

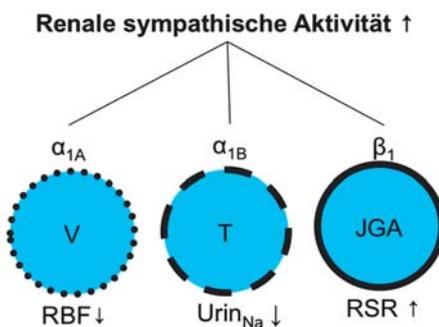


Abb. 1: Wirkungen der renalen sympathischen Nerven auf α_{1A} -, α_{1B} - und β_1 -Rezeptoren.

Klinische Daten

Neuerdings steht mit der interventionellen renalen Nierenarteriendenerivation eine Therapieoption zur selektiven renalen Sympathektomie zur Verfügung [7]. In die internationale, multizentrische Proof-of-Concept-Studie (Symplicity HTN-1) wurden im Zeitraum von Juni 2007 bis November 2008 insgesamt 50 Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie eingeschlossen [8]. Primäre Endpunkte der Untersuchung waren die blutdrucksenkende Wirkung sowie die peri-prozedurale und Langzeitsicherheit des Eingriffes. Als sekundäre Endpunkte wurden die post-prozedurale renale Funktion und Noradrenalin-Spillover-Rate definiert. Fünfundvierzig Patienten (37–76 Jahre; 4,7 antihypertensive Medikamente) wurden einer interventionellen Sympathektomie unterzogen. Mittels des hierfür in die A. renalis eingebrachten Symplicity™-Ablationskatheters, wurde eine Hochfrequenzablation an mindestens 4 spiralförmig über das Gefäß verteilten Punkten durchgeführt. Die bilaterale interventionelle Sympathektomie dauerte im Median 38 Minuten (34–48 Minuten). Bereits nach einem Monat konnte in der Behandlungsgruppe eine signifikante Blutdrucksenkung dokumentiert werden (–14 mmHg systolisch, –10 mmHg diastolisch, $p=0,026$). Dieser Effekt nahm über den Nachbeobachtungszeitraum kontinuierlich zu und lag nach 12 Monaten bei –27/–17 mmHg ($p=0,026$). Die erfolgreiche Sympathektomie konnte nach 6 Monaten durch eine signifikante Abnahme der renalen Noradrenalin-Spillover-Rate um –47 % ($n=10$) bestätigt werden. Renovasografisch und magnetresonanztomografisch konnten 6 Monate post-prozedural hämodynamisch relevante Nierenarterienstenosen ausgeschlossen werden. Die geschätzte glomeruläre

re Filtrationsrate (eGFR) änderte sich nach dem Eingriff nicht signifikant. Auch relevante Elektrolytverschiebungen und orthostatische Dysregulationen traten nicht auf. Aufgrund von anatomischen Gegebenheiten (Nierenarterienstenose, dominante Polarterie, Nierenarterienmorphologie etc.) konnte der Eingriff bei 5 Patienten nicht durchgeführt werden. Mittlerweile stehen auch die Blutdruck- und sicherheitsrelevanten Daten der Langzeituntersuchung (1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monate) nach interventioneller renaler Sympathektomie von 153 Patienten (57 ± 11 Jahre, 39 % Frauen) zur Verfügung [9]. Der Eingriff wurde an 19 Zentren in Australien, den USA und Europa durchgeführt. Zum Untersuchungszeitpunkt betrug der Blutdruck (SBP/DBP) im Mittel $176/98 \pm 17/15$ mmHg unter einer Therapie mit im Mittel 5,0 antihypertensiven Substanzen. Nach 1, 3, 6, 12, 18, und 24 Monaten kam es zu einer mittleren Blutdrucksenkung (SBP/DBP) von –20/–10, –24/–11, –25/–11, –23/–11, –26/–14 und –32/–14 mmHg. Insgesamt war die Zahl der antihypertensiven Medikamente zum letzten Follow-up-Termin nicht verändert (4,9 versus 5,0; $p=0,10$). Bei 27 Patienten konnte die antihypertensive Medikation reduziert werden, während bei 18 Patienten die medikamentöse Therapie intensiviert wurde. Ein hoher SBP zum Untersuchungszeitpunkt ($p<0,001$) und die Einnahme von zentralwirksamen Sympatholytika ($p=0,018$) waren unabhängige Prädiktoren einer deutlichen Blutdrucksenkung. Bei insgesamt 19 der untersuchten 153 Patienten reduzierte sich der Blutdruck nach dem Eingriff um weniger als 10 mmHg. Aufgrund der niedrigen Non-Response-Rate von 12 % sind aktuell keine Prädiktoren eines fehlenden Ansprechens identifizierbar. Die Prozedur konnte bei 149 der 153 Patienten (97 %) ohne Komplikationen durchgeführt werden. Bei 3 Patienten kam es post-interventionell zu femoralen Pseudoaneurysmen, die konservativ behandelt werden konnten. Bei einem Patienten wurde eine Nierenarterien-dissektion beobachtet. Diese war nicht mit der Radiofrequenzablation assoziiert und konnte mittels Stenting folgenlos behandelt wer-

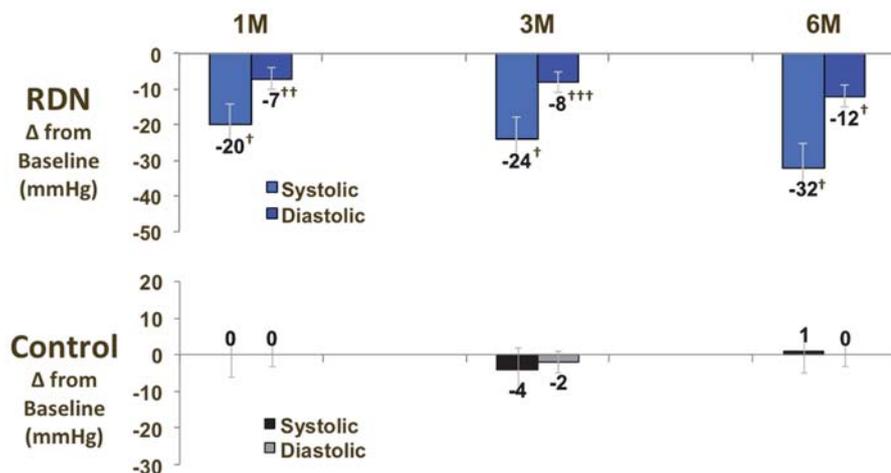


Abb. 2: Blutdruckverhalten nach renaler Denervation (oben) und in der Kontrollgruppe (unten) nach 1, 3 und 6 Monaten. RDN: renale Denervation (n=52); Control: Kontrollgruppe (n=54); [†]p<0,0001 für den Zwischengruppenvergleich; ^{††}p=0,002 für den Zwischengruppenvergleich; ^{†††}p=0,005 für den Zwischengruppenvergleich; zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), p=0,001.

den. Ein weiterer Patient wies 6 Monate nach der Intervention eine Zunahme einer bestehenden Nierenarterienstenose auf, die ebenfalls mittels Stenting behandelt wurde. Im Bereich der Nierenarterienstenose wurde zuvor keine RF-Stromabgabe durchgeführt, was einen Zusammenhang zwischen RF-Ablation und Progress der Stenose unwahrscheinlich macht. Bei 152 Patienten zeigten sich duplexsonografisch, magnetresonanztomografisch und computertomografisch keine erkennbaren Veränderungen an den intervenierten Nierengefäßen.

In die jüngst publizierte internationale, multizentrische, prospektive, randomisierte Symplicity-HTN-2 Studie [10] (National Investigator Prof. Dr. M. Böhm, Homburg/Saar) wurden insgesamt 106 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eingeschlossen, bei denen trotz einer dreifach blutdrucksenkenden Therapie keine leitliniengerechte Blutdruckeinstellung (Gelegenheitsblutdruck >160 mmHg systolisch, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 >150 mmHg) zu erzielen war. Zwischen Juni 2009 und Januar 2010 erfolgte eine Randomisierung (1:1) in eine Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe (Fortführung der medikamentösen Therapie). Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des systolischen Blutdrucks 6 Monate nach Studieneinschluss. Als sekundäre Endpunkte wurden die post-prozedurale und Langzeitsicherheit, Effekte auf das Blutdruckverhalten sowie ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt definiert. Durch die renale Denervation konnte der Office-Blutdruck (SBP/DBP) nach 6 Monaten um -32/-12 mmHg signifikant (p<0,0001) reduziert werden, verglichen mit einer Zunahme um +1/0 mmHg in der Kontrollgruppe (Abb. 2). Auch der

häuslich gemessene Blutdruck konnte um -20/-12 mmHg signifikant (p<0,0001, n=32) vermindert werden, während sich in der Kontrollgruppe eine diskrete Zunahme der Blutdruckwerte von +2/0 mmHg (n=40) feststellen ließ. Die Behandlung verursachte keine schwerwiegenden Komplikationen. Bei 7 Patienten (13 %) trat peri-interventionell eine transiente Bradykardie auf, die mittels Atropin behandelt werden konnte. Die Häufigkeit des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (3 vs. 2).

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der klinischen Studien haben erste wichtige Erkenntnisse geliefert, um den Stellenwert des neuen Verfahrens für die Behandlung der therapieresistenten Hypertonie evaluieren zu können. Weitere klinische Studien und Register müssen nun folgen, um den Nutzen – auch in Bezug auf Langzeitsicherheit und Non-Response – endgültig bewerten zu können. Das plausible pathophysiologische Konzept und die sichere Durchführbarkeit machen dieses neue Verfahren zu einer Therapieoption für Patienten mit schwer einstellbarer arterieller Hypertonie.

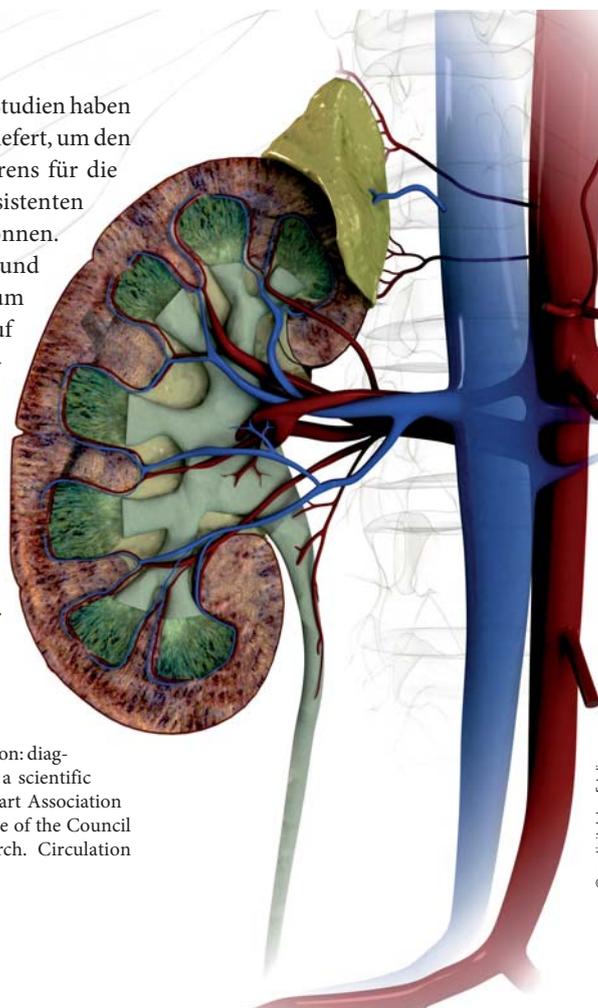
LITERATUR

- 1 Calhoun et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117(25): e510-526.

- 2 Kearney PM et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-23.
- 3 Zanchetti AS. Neural regulation of renin release: experimental evidence and clinical implications in arterial hypertension. *Circulation* 1977; 56(5): 691-8.
- 4 Bell-Reuss E et al. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J Clin Invest* 1976; 57(4): 1104-7.
- 5 Kon V. Neural control of renal circulation. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15(1-2): 33-43.
- 6 DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289(3): R633-641.
- 7 Mahfoud F et al. Novel technique: Interventional renal sympathetic denervation for resistant hypertension. *Kardiologie* 2009; 3: 474-9.
- 8 Krum H et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373(9671): 1275-81.
- 9 Schlaich M et al. Two-year durability of blood pressure reduction with catheter-based renal sympathetic denervation. *J Hypertension* 2010; 28(Suppl. A): e446.
- 10 Esler MD et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9756): 1903-9.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Felix Mahfoud
Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg/Saar
felix.mahfoud@uks.eu





Dr. Jennifer Freyer

Ein Modell für Atherosklerose? Funktionelle Analyse der MRA-Knock-out-Maus

Jennifer Freyer, Lübeck

Zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität in den westlichen Industriestaaten zählt die koronare Herzkrankheit (KHK). Erbliche Faktoren, Lebensstil und Umweltfaktoren spielen interaktiv eine große Rolle bei der Entstehung der KHK. Daraus ergibt sich eine komplexe Krankheitsätiologie, deren genetischer Hintergrund schwer zu verstehen ist.

Durch neue Hochdurchsatz-Verfahren und die Weiterentwicklung geeigneter statistischer Methoden konnten genomweite Assoziationsstudien (GWAS) erfolgreich durchgeführt werden. Für die KHK und den Herzinfarkt sind bislang sechs GWAS publiziert worden [1–6], wobei die Lübecker Arbeitsgruppe an vier dieser Arbeiten maßgeblich beteiligt war. Eines der durch unsere Gruppe identifizierten Gene auf Chromosom 3 ist MRAS [4].

MRAS gehört zu der RAS-Familie der kleinen GTPasen-Proteine, welche eine wichtige Rolle in der Zellproliferation, Differenzierung, Überleben, Transformation und pathologischen Funktionen von Zellen spielen [7, 8]. Im Jahr 2007 zeigte Yoshikawa et al. [9] die Bedeutung von MRAS in der Regulation der Integrinaktivität von B-Zellen in der Milz und stellten eine wichtige Rolle von MRAS in der TNF α -getriggerten LFA-1-Aktivität fest. Auf Grund dieser Daten wurden in ersten von uns durchgeführten Versuchsansätzen WT- und MRAS-K.O.-Tieren Milz und Lymphknoten zur Gewinnung von

Leukozyten entnommen und die Adhäsion dieser Zellen überprüft. Die dabei gewonnenen Daten geben erste Hinweise auf eine veränderte Adhäsion von Leukozyten, und im Besonderen B-Zellen, durch das Fehlen von MRAS. Dieser Umstand kann für die Entstehung und Entwicklung von Atherosklerose von Bedeutung sein.

Die Bedeutung von Makrophagen bei der Entstehung einer Atherosklerose wurde schon vielfach beschrieben [10, 11]. Einen Einfluss von MRAS in diesem Zusammenhang wäre ein neuer und sehr spannender Aspekt, vor allem im Bezug auf mögliche therapeutische Ansätze im Menschen. Aus diesem Grund wurden aus dem Peritoneum der Mäuse Makrophagen isoliert, welche anschließend mit LPS stimuliert wurden. Dieser Versuch zeigt in einem ersten präliminären Datensatz, dass die Makrophagen in den MRAS-K.O.-Mäusen eine stärkere TNF α -Sekretion als die Zellen der WT-Mäuse aufweisen.

Der wichtigste Aspekt zur Analyse der Bedeutung des MRAS-Gens in Bezug auf

KHK ist die Analyse des MRAS-K.O. in KHK-Tiermodellen. In diesem Zusammenhang wurden von uns MRAS-K.O.-Mäuse mit der ApoE-K.O.-Linie zur Erlangung eines Doppel-K.O. verpaart. Diese Mäuse werden anschließend mit der sogenannten „Western“-Diät gefüttert (21,2 % Fett und 0,2 % Cholesterin). Zur Analyse der Atherosklerose werden die Läsionen in der Aorta mittels der En-Face-Methode und an den Aortenklappen sowie der Aorta brachiocephalica mittels einer „Oil-Red“-Färbung quantifiziert.

Bei ersten von uns durchgeführten Fütterungsexperimenten zeigte sich in den MRAS-K.O.-Tieren ein unerwarteter adipöser Phänotyp (Abb. 1).

Dieser Phänotyp muss, wie alle ebenfalls gewonnenen präliminären Daten zum MRAS-K.O. in Hinblick auf die KHK weiter analysiert werden, um die Bedeutung von MRAS in diesem Krankheitsbild erläutern zu können und mögliche therapeutische Ansätze zu gewinnen. Diese ersten Daten zeigen aber, dass mit dem Gen MRAS ein hoch interessantes Gen in Bezug auf die Entstehung einer KHK gefunden worden ist.

LITERATUR

- 1 Samani NJ et al. N Engl J Med 357: 443-53.
- 2 Kathiresan S et al. Nat Genet 41: 334-41.
- 3 McPherson R et al. Science 316: 1488-91.
- 4 Erdmann J et al. Nat Genet 41: 280-2.
- 5 Tregouet DA et al. Nat Genet 41: 283-5.
- 6 Helgadottir A et al. Science 316: 1491-3.
- 7 Takai Y et al. Physiol Rev 81: 153-208.
- 8 Ehrhardt A et al. Exp Hematol 30: 1089-1106.
- 9 Yoshikawa Y et al. Mol Biol Cell 18: 2949-59.
- 10 Suzuki H et al. Nature 386: 292-6.
- 11 Furuhashi M et al. Nature 447: 959-65.

Weitere Autoren: J.F.P. Berbée², J. J. Zwarginga², Z. Aherrahrou¹, P. Linsel-Nitschke¹, H. Schunkert¹, J. Erdmann¹

¹Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik II

²Leiden University Medical Center

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Jennifer Freyer
Medizinische Klinik II
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck



Abb. 1: Adipöser Phänotyp nach Fütterung mit „Western“-Diät, dargestellt sind gefütterte MRAS-K.O.-Mäuse mit der normalen „Chow-Diät“ (oben) und der „Western“-Diät (unten).



Dr. Eva Königshausen

Molekularer Mechanismus der Angiotensin-II-bedingten Proteinurie

Eva Königshausen, Lars Christian Rump, Lorenz Sellin et al.*, Düsseldorf

Erkrankungen mit Nierenbeteiligung wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Glomerulonephritis können zur Proteinurie führen. Große Studien zeigen, dass die Proteinurie der stärkste und unabhängige Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt ist [1].

Bereits im Bereich einer geringgradigen Albuminurie (10–30 mg/g Kreatinin im Spontanurin) steigt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Normalbevölkerung signifikant an. Zudem ist das Risiko für das Auftreten eines dialysepflichtigen Nierenversagens mit der Höhe der Proteinurie eng assoziiert [1].

In vielen Fällen führt die Behandlung mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) zur Reduktion – zum Teil auch zur Normalisierung – der Proteinurie [2, 3]. Dabei senkt die Behandlung mit ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Antagonisten die Proteinurie signifikant stärker als eine gleichwertige Blutdrucksenkung mit Calciumantagonisten [4]. Demnach ist eine blutdruckunabhängige, molekulare Wirkung von Angiotensin II (Ang II) auf den glomerulären Filter naheliegend.

Eine Proteinurie entsteht durch Schädigung des dreischichtigen glomerulären Filters. Er besteht aus dem fenestrierten Endothel, der glomerulären Basalmembran sowie der glomerulären Schlitzmembran – ausgebildet von der glomerulären Epithelzelle, dem Podozyt. Hauptbestandteil der glomerulären Schlitzmembran ist das Zelloberflächenprotein Nephrin, das unter anderem mit Nephrinproteinen des gegenüberliegenden Podozyten Interaktionen (Verknüpfungen) eingeht. Nephrin ist über Adapterproteine mit dem Zytoskelett des Podozyten verbunden.

In eigenen Vorarbeiten konnten wir ein Modell für die Entwicklung einer erworbenen Proteinurie entwickeln [5]. Im intakten Zustand der Schlitzmembran gehen Nephrinproteine Verknüpfungen mit Nephrin von gegenüberliegenden Podozyten ein. Daraus resultiert eine Phosphorylierung des intrazellulären Nephrinmoleküls. So kommt es zu einer Verankerung von Nephrin an der Zellmembran (über die Verbindung mit dem Protein Podocin) (Abb. 1).

Im Fall einer Schädigung des glomerulären Filters findet die Verbindung von Nephrinproteinen von gegenüberliegenden Podozyten nicht statt. Es resultiert eine verstärkte Verbindung von Nephrin mit dem Adapterprotein β -Arrestin 2, welches die Endozytose (Internalisierung) von Zelloberflächenmolekülen von Nephrin vermittelt (Abb. 1). Durch die Endozytose von Nephrin könnte eine vermehrte Durchlässigkeit des glomerulären Filters – und damit eine Proteinurie – auf molekularer Ebene erklärt werden.

Im Zellkulturmodell können wir erstmals zeigen, dass die Verbindung von Nephrin mit β -Arrestin 2 unter Ang-II-Behandlung verstärkt wird. Durch Vorbehandlung mit den AT1-Rezeptorantagonisten Candesartan oder Irbesartan kann der Ang-II-Effekt gehemmt werden. Unter Verwendung verschiedener Hemmstoffe können wir den Signaltransduktionsweg des AT1-Rezeptors für den Ang-II-Effekt auf die Nephrin- β -Arrestin-2-Verbindung entschlüsseln. Die Endozytose von Nephrin wird durch Ang-II-Behandlung gesteigert. Die Ergebnisse aus

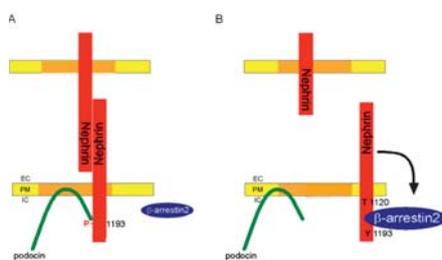


Abb. 1: Molekularer Mechanismus der Proteinurie: (A) Die extrazellulären Anteile von Nephrinproteinen (rot) gegenüberliegender Podozyten gehen Verbindungen miteinander ein. Hierdurch kommt es zu einer Phosphorylierung am zytosomatischen Anteil des Nephrinproteins und zur Verankerung und Stabilisierung desselben in der Zellmembran durch Verbindung mit dem Protein Podocin (grün). (B) Bei Schädigung des glomerulären Filters binden Nephrinproteine nicht mehr aneinander. Durch Verbindung mit dem Adapterprotein β -Arrestin 2 kommt es zur Endozytose von Nephrin. Durch Endozytose von Nephrin wird der glomeruläre Filter durchlässiger für Plasmaproteine [modifiziert nach 5].

der Zellkultur können im Gewebe (isolierte Glomeruli aus Mausnieren) nachvollzogen werden.

Zusammenfassung

Angiotensin II führt zu einer vermehrten Endozytose von Nephrin. Wir glauben, dass die Durchlässigkeit des glomerulären Filters durch eine gesteigerte Endozytose von Nephrin verstärkt wird. Es ist naheliegend, dass der bislang unbekannte molekulare Mechanismus der Angiotensin II bedingten Proteinurie für den blutdruckunabhängigen Effekt der Hemmstoffe des RAAS auf die Proteinurie verantwortlich ist. Durch ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen der erworbenen Proteinurie erwarten wir, neue Therapiestrategien in der Behandlung einer Proteinurie entwickeln zu können.

LITERATUR

- 1 Matsushita K et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*; 375: 2073–81.
- 2 Schrader J et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study)*. *J Hypertens* 2006; 24: 541–8.
- 3 Lewis EJ et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
- 4 Davis BJ et al. Disparate effects of angiotensin II antagonists and calcium channel blockers on albuminuria in experimental diabetes and hypertension: potential role of nephrin. *J Hypertens* 2003; 21: 209–16.
- 5 Quack I et al. β -Arrestin2 mediates nephrin endocytosis and impairs slit diaphragm integrity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 14110–5.

Weitere Autoren: M. Rütze, U. Zierhut, S.A. Potthoff, I. Quack, M. Woznowski, H. Hoch, S. Stegbauer
Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Eva Königshausen
Klinik für Nephrologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
eva.koenigshausen@med.uni-duesseldorf.de

SONDERBERICHT

Der „Hochrisiko“-Hypertoniker: Eine Übersicht therapeutischer Strategien

Eine arterielle Hypertonie ist stets im Kontext anderer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zu bewerten. Ein Typ 2-Diabetes, eine koronare Herzkrankheit (KHK), ein metabolisches Syndrom oder eine Nierenfunktionsstörung machen den Bluthochdruck-Patienten schnell zum „Hochrisiko-Hypertoniker“, der eine zuverlässige Blutdrucksenkung und zusätzliche protektive Strategien benötigt. Die Compliance ist dabei ein wichtiger Aspekt. Die neue antihypertensive Fixkombination Twynsta® (Telmisartan + Amlodipin) kann einen wichtigen Beitrag zum Schutz dieser Patienten leisten, so das Fazit eines Symposiums anlässlich des Kongresses der Deutschen Hochdruckliga in Berlin.

Mit jedem Blutdruckanstieg um 20 mmHg systolisch bzw. 10 mmHg diastolisch verdoppelt sich das kardiovaskuläre Sterberisiko, wie Metaanalysen zeigen (Abb. 1) [1]. Kommen weitere Risikofaktoren hinzu, etwa ein Typ 2-Diabetes, wird das kardiovaskuläre Sterberisiko nochmals verdoppelt bis vervierfacht [2]. So benötigen Hypertoniker, die zusätzliche Risiken für Herzinfarkt oder Schlaganfall aufweisen, eine besonders starke und zuverlässige Blutdrucksenkung. „Mehr als 200.000 Schlaganfälle gibt es jedes Jahr in Deutschland, 40 Prozent davon sind durch einen hohen Blutdruck verursacht“, so Prof. Dr. Roland Schmieder, Erlangen.

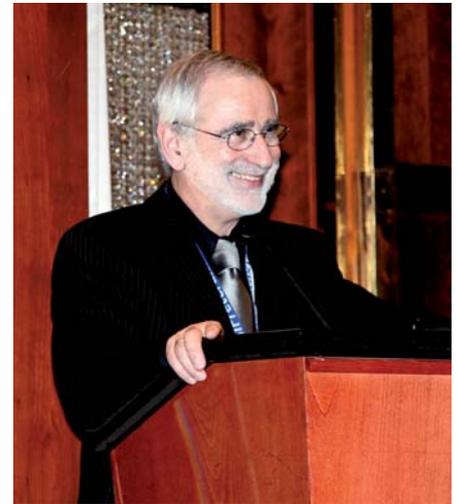
Zwei Drittel benötigen antihypertensive Kombinationsbehandlung

Vor dem Hintergrund dieser hohen Gefährdung ist es fatal, dass epidemiologische Daten nach wie vor bei Hypertonikern Kontrollraten von nur etwa 30 Prozent zeigen, betonte Schmieder. „Entscheidend ist, dass

wir die Therapie nun im Alltag noch wirksamer und verträglicher machen“, sagte Professor Dr. Jürgen E. Scholze, Direktor der Medizinischen Poliklinik, Charité Berlin. Eine Möglichkeit dafür sieht er in der frühen Kombination von hoch wirksamen und gut verträglichen Antihypertensiva. Denn: „Sowohl unter Studienbedingungen als auch im Alltag zeigt sich, dass rund zwei Drittel der Hypertoniker zwei oder mehr Antihypertensiva benötigen, um die Therapieziele zu erreichen.“

In ihrer Neubewertung der Leitlinien vom November 2009 hat die europäische Hypertoniegesellschaft ESH empfohlen, in bestimmten Fällen eine primäre antihypertensive Kombination in Erwägung zu ziehen [3]. Dies etwa bei Hypertonikern mit hohem bzw. sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, wenn

- eine frühe Blutdruckkontrolle wünschenswert ist,
- z. B. zusätzlich ein Diabetes mellitus oder eine Niereninsuffizienz vorliegt oder



Prof. Dr. Jürgen E. Scholze, Berlin

- der Ausgangsblutdruck mehr als 20 mmHg systolisch bzw. 10 mmHg diastolisch über dem Zielwert liegt.

Ziel-Blutdruck ist dabei auch für Typ 2-Diabetiker und KHK-Patienten ein Wert unter 140/90 mmHg. Antihypertensive Fixkombinationen sind laut ESH zu bevorzugen. Argumente für die Kombination sind die höhere Wirksamkeit, eine bessere Verträglichkeit als bei hoch dosierter Monotherapie, das einfache Therapieregime und eine durch alle drei Aspekte günstig beeinflusste Compliance, so Scholze.



Prof. Dr. Roland Schmieder, Erlangen

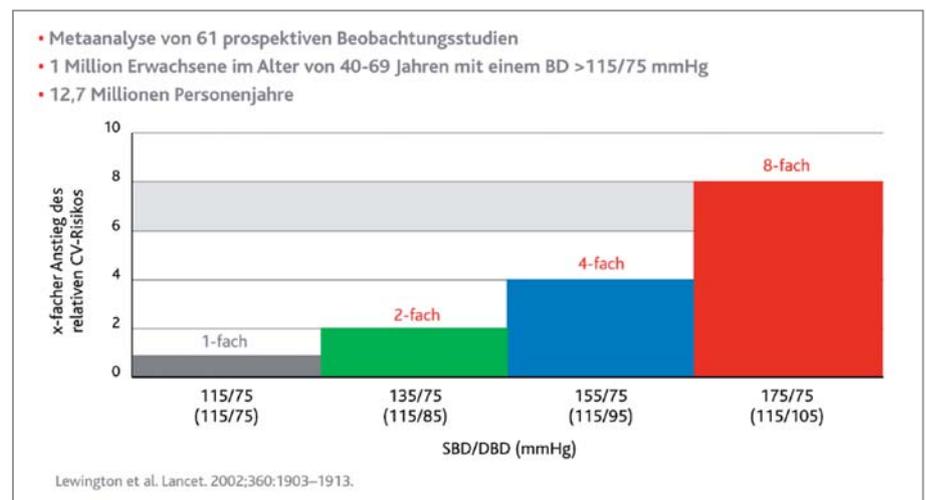


Abb. 1: Mit jedem Blutdruckanstieg um 20 mmHg systolisch bzw. 10 mmHg diastolisch verdoppelt sich das kardiovaskuläre Sterberisiko, wie Metaanalysen zeigen [1].

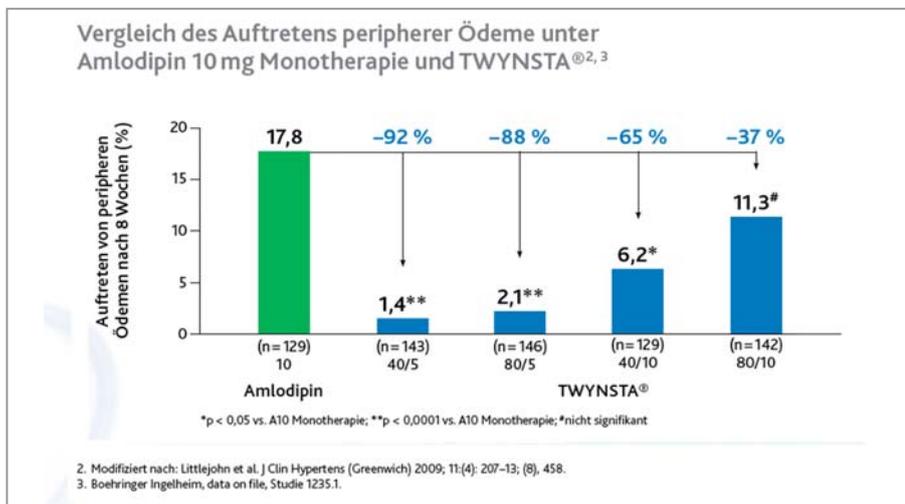


Abb. 2: Mit Telmisartan plus Amlodipin gibt es weniger periphere Ödeme als mit 10 mg Amlodipin.

Synergistische Wirkmechanismen von Telmisartan und Amlodipin

Pathophysiologische Überlegungen sowie die positive Datenlage rücken die Kombination von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit einem Kalziumantagonisten in den Vordergrund. Hervorzuheben sind Professor Scholze zufolge die komplementären Wirkmechanismen auf RAS und Gefäße sowie antiischämische Effekte am Herzen und ein Ausgleich der Nebenwirkungen. Knöchelödeme sind unter der Kombination seltener als unter einer Monotherapie mit dem Kalziumantagonisten. Besonders für Hypertoniker, die zusätzlich an einem Diabetes Typ 2 oder einem metabolischen Syndrom leiden, ist zudem

die Stoffwechselneutralität des Kalziumantagonisten vorteilhaft – dies z.B. im Vergleich zu den häufig in Kombinationen eingesetzten Diuretika.

Twynsta®, die neue Fixkombination von Telmisartan und Amlodipin, vereint zwei synergistisch wirkende Antihypertensiva, die sich durch eine besonders starke und zuverlässige Blutdrucksenkung über 24 Stunden auszeichnen. Bei schwerer Hypertonie sind nach Studiendaten Blutdrucksenkungen von bis annähernd 50 mmHg systolisch zu erreichen [4]. Beide Wirkstoffe sind in zahlreichen großen Studien gut untersucht. Telmisartan ist zudem der einzige ARB (Angiotensin-Rezeptor-Blocker), der für die kardiovaskuläre Prävention bei Risiko-

patienten zugelassen ist [5]. Er wirkt erwie-senermaßen kardio- und nephroprotektiv. Amlodipin ergänzt dies noch um eine gefäßprotektive Komponente, so Scholze. Die Kombination bietet sich besonders bei Hypertonikern mit metabolischem Syndrom, Typ 2-Diabetes, Adipositas, stabiler KHK, Linksherzhypertrophie, Asthma oder COPD sowie bei Hypertonikern mit einem hohen Schlaganfall- bzw. Demenzrisiko und bei Altershypertonie an, betonte der Hochdruckspezialist. Die Fixkombination hat zudem den Vorteil, dass die antihypertensive Therapie mit nur einer Tablette einmal täglich erfolgen kann. Das reduziert die Tablettenlast für Hochrisiko-Patienten und trägt so zur Therapietreue bei. Nicht zuletzt stellt Twynsta mit bis zu 15,5 Prozent niedrigeren Tagestherapiekosten eine wirtschaftliche Alternative sowohl zu anderen Sartan-/Amlodipin-Fixkombinationen als auch zu freien Kombinationen dar.

REFERENZEN

- 1 Lewington et al. Lancet. 2002; 360: 1903-13.
- 2 Diabetes Care 1993.
- 3 <http://www.eshonline.org/Guidelines/ArterialHypertension.aspx>.
- 4 Neutel et al. ASH 2010 poster presentation (LB-PO 10).
- 5 The ONTARGET Investigators. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.

Quelle

Symposium: „Der „Hochrisiko“-Hypertoniker“: Eine Übersicht therapeutischer Strategien“, im Rahmen des Kongresses der Deutschen Hochdruckliga „Hypertonie 2010“, 9. Dezember 2010, Berlin



Hochdruckliga



HYPERTONIE
KÖLN 2011

Kongressankündigung

„Arterielle Hypertonie – von der Drucksenkung zur integrativen Gefäßmedizin“

Kongresspräsidenten:

Prof. Thomas Mengden, Bad Nauheim
Prof. Hans-Georg Predel, Köln

35. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL®-Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention in Köln

www.hypertonie-2011.de

24. - 26. November 2011

SONDERBERICHT

Interview

Schlafapnoe-Therapie bei Hypertonie – wer profitiert von der Therapie bei Nacht?

Die häufigste Form der schlafbezogenen Atmungsstörungen ist die obstruktive Schlafapnoe (OSA). Sie wird durch einen partiellen (Hypopnoe) oder kompletten (Apnoe) Kollaps der oberen Atemwege verursacht. Die Prävalenz schwankt abhängig von den angelegten Diagnosekriterien. In westlichen Ländern weisen schon in der Normalbevölkerung mindestens 5 % der Frauen und 10 % der Männer zwischen 30 und 60 Jahren einen klinisch bedeutsamen, behandlungsbedürftigen Befund auf. Als prädisponierende Faktoren gelten Adipositas, Rauchen, Alkoholkonsum, kraniofaziale Veränderungen und genetische Faktoren. Auch wird ein häufiges gemeinsames Auftreten einer Hypertonie und einer Schlafapnoe beschrieben. Es besteht mittlerweile Einigkeit darüber, dass die obstruktive Schlafapnoe eine arterielle Hypertonie auslösen kann. Dieses Wissen hat dazu geführt, dass im Jahre 2003 das „National Institute of Health“ in den USA und folgend die „Deutsche Hochdruckliga“ in ihren Richtlinien für Deutschland die Schlafapnoe als einen Faktor benannt haben, der entweder Ursache eines Bluthochdrucks sein oder aber die Behandlung des Bluthochdrucks deutlich erschweren kann.

Holger Woehrle, Internist mit der Zusatzbezeichnung Somnologe am Schlaf- und Beatmungszentrum Ulm/Blaubeuren und medizinischer Direktor der Firma ResMed, berichtete im Rahmen des Kongresses der Deutschen Hochdruckliga „Hypertonie 2010“ vom 9. bis 11. Dezember 2010 in Berlin über den Zusammenhang von Schlafapnoe und arterieller Hypertonie. Die wichtigsten Aspekte fasste er in einem Interview für den MedReview zusammen:

Herr Woehrle, die Mehrzahl der Patienten mit Schlafapnoe leidet an arterieller Hypertonie, umgekehrt kann bei vielen Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie eine Schlafapnoe nachgewiesen werden. Welche kausalen Zusammenhänge bestehen zwischen dem Vorhandensein einer obstruktiven Schlafapnoe und der Entwicklung eines Bluthochdrucks?

Der Zusammenhang liegt hauptsächlich in den nächtlichen Sauerstoffmangelzuständen (Hypoxämien) begründet. Zusätzlich tragen Schlaffragmentierung und Weckreaktionen (Arousals) mit der exzessiven Ausschüttung von Stresshormonen bei.

➤ Gegenwärtig erfolgt die recht aufwändige Diagnose einer Schlafapnoe mit Hilfe einer Schlafstudie in einem Schlaflabor. Schon aus ökonomischen Gründen wird es nicht möglich sein, alle Patienten mit einer arteriellen Hypertonie im Schlaflabor zu untersuchen. Welche anderen Diagnosemöglichkeiten gibt es und welcher Bluthochdruckpatient sollte zur Abklärung ins Schlaflabor?

Die Weiterentwicklung der ambulanten Messmethodik, insbesondere der sogenannten „Risiko-Screener“ (z. B. ApneaLink), die mit einer erweiterten Pulsoxymetrie zuver-

lässig relevante schlafbezogene Atmungsstörungen erkennen, sollten es möglich machen, die Schlafapnoe einfacher und kostengünstiger in der jeweiligen Fachdisziplin zu identifizieren. Bei unklarer ambulanter Untersuchung und eindeutigen klinischen Hinweisen sollte auf jeden Fall eine Schlaflaboruntersuchung erfolgen. Derzeit muss jeder Patient in Deutschland auch ein Schlaflabor zur Verordnung einer nächtlichen Überdruckatmungstherapie durchlaufen.



➤ Die CPAP-Therapie („continuous positive airway pressure“) kann den Blutdruck bei hypertensiven Schlafapnoepatienten effektiv senken. Gibt es weitere Auswirkungen der CPAP-Therapie auf das Herz-Kreislauf-System?

Prinzipiell gilt, je schlechter der Blutdruck einstellbar ist und je schwerer die Schlafapnoe ist, umso größer ist der Therapieeffekt. Zusätzlich hilft die CPAP-Therapie Rhythmusstörungen zu vermeiden, die kardiale Funktion zu verbessern und vor allem atherosklerotische Veränderungen und somit ischämische Ereignisse wie Myokardinfarkte zu reduzieren. Zusätzlich werden positive metabolische Effekte diskutiert. Durch die Weiterentwicklung der Therapiegeräte und insbesondere der Masken liegt die Langzeittherapieadhärenz in Deutschland über 70%!

Interview: RZ



STUDIENAUFTRUF

Langzeiteffekte der adaptiven Servoventilation mittels AutoSet CS™ bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz

Ziel der Studie ist es, herauszufinden, welche langfristigen Auswirkungen eine Behandlung mit einer adaptiven Servoventilation bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz (eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion) und vorwiegend zentraler Schlafapnoe auf die Mortalität und Morbidität hat und ob sie kosteneffektiv ist.

Eingesetztes Gerät in der Studie ist das ResMed AutoSet CS™. Primärer Zielparameter ist die Kombination aus Mortalität und Hospitalisation. Daneben werden gesundheitsökonomische Aspekte analysiert.

Der Studie ist ein Register vorgeschaltet, das SCHLAHF-Register, in dem bisher mehr als 6000 Patienten in einem einfachen Screeningverfahren (ApneaLink™) untersucht wurden. Die Prävalenz beträgt momentan 44 %. Gestartet wurde die von der Firma ResMed gesponserte Studie im Januar 2008. Insgesamt sollen 1116 Patienten in die Studie eingeschlossen werden und mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden. Mit den Ergebnissen der Studie wird 2014 gerechnet. Niedergelassene Kardiologen, die über ein entsprechendes Patientengut verfügen, können gern noch an der Studie teilnehmen. Senden Sie Ihre Kontaktdaten an:
E-Mail: Jens.Kolzenburg@resmed.de
Tel.: 0151/16204239

Einen detaillierten Überblick über Inhalte, Ablauf und Ziele der SERVE-HF-Studie finden sie unter: www.servehf.com



Dr. med. Walter Sehnert

Blutdruckmonitoring – Integration in den Praxisalltag

Walter Sehnert, Dortmund

Die Möglichkeiten, bei chronischen Erkrankungen die Compliance der Patienten zu verbessern, sind leider nicht sehr effektiv. Die Schwierigkeiten liegen in den Lebens- und Arbeitsbedingungen unserer Patienten, ihrem Lebensstil, ihren Ängsten und Befürchtungen der Medikation gegenüber, ihren sonstigen psychischen Konstellationen wie Depressionen oder negativen Emotionen.

Wir nutzen die telemetrische Blutdruckmessung seit über drei Jahren in der Praxisroutine einer internistischen Praxis. Das von uns genutzte System der Firma I.E.M. GmbH, Stolberg, besteht aus einem validierten, mit einer Bluetooth-Schnittstelle ausgerüsteten oszillometrisch am Oberarm messenden Blutdruckgerät (Stabil-O-Graph) und einem Bluetooth-Handy oder einem Modem. Die Blutdruckwerte werden an das Handy (Modem) übertragen. Es setzt eine SMS an ein Datensammelstelle (ROS) ab, die mit einer professionell arbeiteten Datenbank verbunden ist. Die gespeicherten Daten stehen dem behandelnden Arzt sowie dem Patienten zur Verfügung. Der Datenzugriff ist Passwort-geschützt. Integriert ist ein Alarmsystem: Es informiert den behandelnden Arzt und – auf Wunsch – auch den Patienten vom Überschreiten voreinstellbarer Zielwerte. Die Zahl der zur Alarmierung führenden abweichenden Blutdruckwerte ist

frei wählbar. Auch bei über einen definierbaren Zeitraum fehlenden Messungen erfolgt ein Alarm. Diese Messmöglichkeiten führen zu einer Art „Virtuellen Bluthochdruck-Klinik“, die jederzeit Visiten des Patienten ermöglicht und darüber hinaus die Aufmerksamkeit auf die Patienten lenkt, die einer Intervention in der Therapie bedürfen oder deren Compliance/Adherence mangelhaft ist (Abb. 1).

Wir setzen unsere 36 telemedizinischen Blutdruckmess-Systeme in folgenden Indikationen ein:

- Sicherung der Diagnose „arterielle Hypertonie“,
- Ersteinstellung einer bislang unbehandelten Hypertonie,
- Kontrolle bzw. Modifikation einer vorbestehenden antihypertensiven Therapie.

Die Patienten werden von einer Hypertonieassistentin (DHL) in das Verfahren der Blutdruckselbstmessung und der telemedizinischen

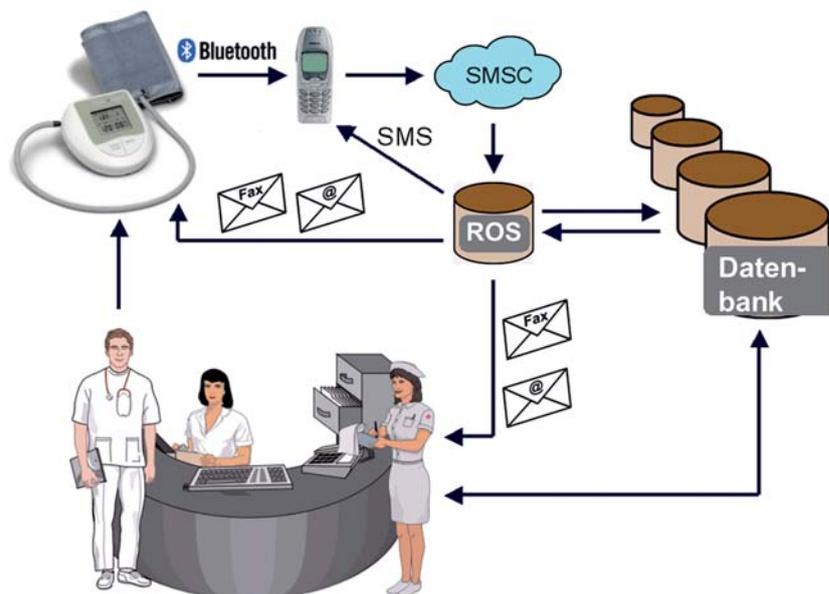


Abb. 1: Virtuelle Hochdruckklinik.

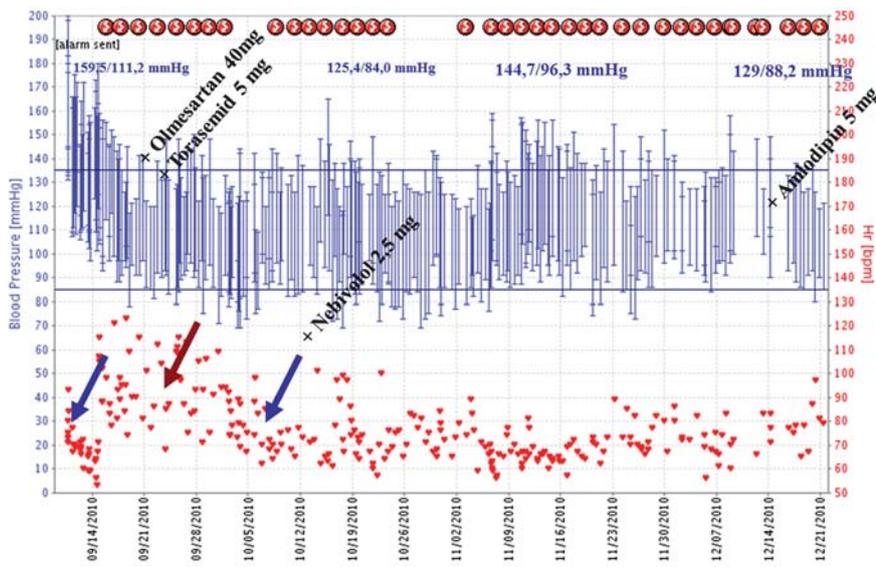


Abb. 2: Fallbeispiel: B.E., seit 2008 arterielle Hypertonie, Therapie mit 2,5 mg Nebivolol (blauer Pfeil) trotz fraglichem Asthma bronchiale. Herzfrequenz-Probleme ohne β -Blocker (roter Pfeil), deshalb in der Kombination weitere Gabe. Nach anfänglich gutem Effekt von Olmesartan plus Torasemid (bei Sulfonamidallergie kein HCT möglich) zusätzliche Gabe des Kalziumantagonisten notwendig. Beobachtungszeitraum: 10.09.2010 bis 21.12.2010, 279 Messungen.

sehen Messung sowie Benutzung der Gerätschaften eingewiesen. Die Messungen erfolgen entsprechend den Empfehlungen der ESH [1] morgens und abends zwischen 6 und 9 Uhr, morgens vor Einnahme der Medikamente. Die Alarmgrenzen werden bei Fehlen anderer Risikofaktoren auf <135/85 mmHg eingestellt, liegen noch andere Risikofaktoren vor, werden die Therapiezielwerte entsprechend adaptiert. Abbildung 2 zeigt ein Fallbeispiel.

Ergebnisse

Statistisch wurden 147 Patienten ausgewertet. Insgesamt wurden 30.217 Messungen erfasst, pro Patient waren es 106 ± 18 Mes-

sungen. Im Mittel erfolgten 10,9 Messungen pro Woche. Das Lebensalter der Patienten hatte keinen Einfluss auf die Messhäufigkeit. Der mittlere Blutdruck von 136,8/85,2 mmHg sank unter Therapie signifikant (Woche 4: 134,2/82,0 mmHg) und andauernd (Woche 51: 128,3/78,5 mmHg). 32 Patienten wurden wiederholt untersucht, um die dauerhafte Qualität der Therapieeinstellung nachzuprüfen. Ihr Blutdruck lag zu Beginn der zweiten Behandlungsphase im therapeutischen Zielbereich mit 132,4/81,9 mmHg, und sank auf 130,5/78,7 mmHg.

Bei Unterbrechung der telemedizinischen Blutdruckmessung ist ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 1 mmHg erst nach

12 Wochen, der Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 1 mmHg sogar erst nach 19,4 Wochen zu erwarten.

Fazit

Die telemedizinische Blutdruckmessung hält die Verbindung zwischen Therapeut und Patient. Sie lässt den Patienten nicht allein mit den gemessenen BD-Werten, sondern eröffnet Möglichkeiten der Interaktion durch Arzt und Patient. Das Telemonitoring wird wegen der genauen und langfristigen Überwachungsmöglichkeit, der Zeitersparnis für den Patienten und der schnellen Interventionsmöglichkeit durch den Arzt von 93 % der so Behandelten positiv bewertet. Das Telemonitoring bedeutet allerdings, dass die Ärzte einen Teil ihrer Fachkompetenz aus der Praxis hinausverlagern müssen in den Dialog mit den Patienten im Internet. Das ist zurzeit noch nicht so: Erst 18 % der Kollegen sehen im Telemonitoring eine Methode mit „sehr großem Nutzen“ [2].

LITERATUR UND QUELLEN

- 1 European Society of Hypertension Guidelines for the Use of Home Blood Pressure Monitoring. A Summary report of the second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. Parati G, Stergiou GS et al. J Hypertension 2008; 26:1505-1530
- 2 IfD-Umfrage 5283, Apr. 2010.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Walter Sehnert
 Internistische Praxis im Zentrum für interdisziplinäre Medizin, Diagnostik und Therapie (ZIMDT)
 Wittekindstraße 30
 44139 Dortmund
 w.sehnert@internist-do.de

6-ZYLINDER-MOTOR * 150 PS * BAUJAHR 66 *
 FINALE FUSSBALL-WM 0:1 *
 KREDITKARTENNUMMER 4476
 9876 1234 * KRAGENWEITE
 42 * SCHUHGRÖSSE 46 *
 PUNKTE IN FLENSBURG: 11
 * SICHERUNGSCODE FIRMEN-
 SERVER: 6754439 * MUTTIS
 TELEFONNUMMER 050-99887766
 * HANDY-PIN 5489 * MASSE
 DER FRAU 95-95-95 * MASSE DER
 FREUNDIN 90-60-90

Hochdruckliga

initiiert von der Welt Hypertonie Liga
17. Mai 2011

Lebenswichtig ist nur eine Zahl:
< 140/90 mm Hg
 Höher darf Ihr Blutdruck nicht sein.

Herz-Kreislauf-Telefon der
 Deutschen Hochdruckliga e.V.
06221 / 588555
 Mo - Fr 9 - 17 Uhr
www.hochdruckliga.de



Dr. Siegfried Eckert

Hypertensive Diabetiker Was ist wirklich wichtig für die Endpunktreduktion?

Siegfried Eckert, Bad Oeynhausen

Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie sind Hochrisikopatienten. Diesen Patienten widmeten die Kommission Diabetes der Deutschen Hypertoniegesellschaft und die Arbeitsgruppe Herz und Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft unter Leitung von Prof. Dr. U. Kintscher und Prof. Dr. St. Jacob auf ihrer diesjährigen Jahrestagung in Berlin ein Symposium: Neue Therapieoptionen für den hypertensiven Diabetiker.

Professor Dr. B. Gallwitz aus Tübingen stellte den Inkretin-Effekt vor und bewertete die Rolle der neuen Antidiabetika: Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) und Inkretinmimetika. Die geringe Hypoglykämieraten und die Gewichtsneutralität grenzen die DPP-4-Inhibitoren bei vergleichbarer Glukosesenkung von den übrigen bisher verfügbaren oralen Antidiabetika ab. Kombinationen mit oralen Antidiabetika und Insulinen sind sicher, sie können deutlich die Insulindosis reduzieren helfen. Die kardiovaskuläre Bedeutung ist in Langzeitstudien zu klären.

Privatdozent Dr. M. Lehrke aus Aachen stellte in seinem Vortrag: „Kardiovaskuläre Protektion durch antidiabetische Therapie“ die Bedeutung eines multimodalen Therapieansatzes heraus. Die Bedeutung einer Blutdrucksenkung und Kontrolle einer Dyslipoproteinämie ist durch viele Outcomestudien belegt. Für die antidiabetische Differenzialtherapie existieren bislang wenige Daten, die sich mit der Frage beschäftigen, ob bestimmte Wirkstoffklassen einen günstigen oder weniger günstigen Effekt haben. Nach der BARI-2D-Studie scheint eine Therapie mit Substanzen, welche die Insulinsensitivität verbessern – zu diesen zählen zum Beispiel Metformin und Glitazone – einer „insulinproviding therapy“ mit Insulinen und Sulfonylharnstoffen überlegen zu sein.

Von einer intensiven blutglukosesenkenden Therapie profitieren wahrscheinlich die Patienten, die eine kurze Diabetesdauer, einen niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wert und eine leere Anamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Dies lassen verschiedene Subanalysen der großen Studien

(UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) vermuten.

Was ist nun wirklich wichtig für die Endpunktreduktion bei hypertensiven Diabetikern? Hierzu gaben der Diabetologe Dr. Dr. W. Quester aus Bad Oeynhausen und der Hypertensiologe Prof. Dr. R. Schmieder aus Erlangen jeweils Statements ab, die lebhaft diskutiert wurden.

Einigkeit bestand, dass zur Zielerreichung häufig Kombinationen eingesetzt werden müssen. Hier sollten Kombinationen gewählt werden, die in Studien geprüft wurden. Kardiovaskuläre Ereignisraten werden in einigen randomisierten

Studien stärker reduziert als dies durch die Blutdrucksenkung oder Verbesserung der metabolischen Seite zu erwarten ist.

Professor Schmieder stellte dies am Beispiel der ACCOMPLISH-Studie für die Blutdrucksenkung dar. Zur Blutdrucksenkung werden RAAS-Hemmer und Calciumantagonisten empfohlen. Die Beta-Blocker haben ihren Stellenwert bei zusätzlich bestehender koronarer Herzerkrankung und Herzrhythmusstörungen. Die Rolle der direkten Renininhibition wird in den nächsten Jahren durch die laufenden Studien geklärt werden.

Doktor Dr. W. Quester betonte, dass sich bei hypertensiven Diabetikern die alleinige Verbesserung der glykämischen Einstellung erst nach langer Zeit positiv auf kardiovaskuläre Endpunkte auswirkt. Deutliche Effekte sind aber bereits mittelfristig bei einer intensiven Behandlung mehrere Risikofaktoren insbesondere auch durch Lifestyle-Änderungen zu erwarten.

In den von den Referenten vorgestellten Studien profitieren Patienten mit bereits fortgeschrittenem Diabetes und stärkeren Gefäßschädigungen bei kurzer Studienlaufzeit kaum durch eine strikte Glykämiekontrolle. Neben einer intensiven, hypoglykämiefreien Diabetestherapie ist daher ein multimodaler Ansatz mit Kontrolle des Blutdrucks, des Fettstoffwechsels, der Gerinnung und des Gewichts unabdingbar. Neue Antidiabetika lassen eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung mit HbA1c-Werten zwischen <6,5 und 7,0 % realistisch erscheinen. Ergebnisse aus randomisierten Studien zur Zielwertvorgabe systolischer Blutdruckwerte bei verschiedenen Krankheiten liegen bisher nicht vor. Die Deutsche Hochdruckliga empfiehlt in Anlehnung an die European Society of Hypertension, „eine Blutdrucksenkung auf Werte zwischen 130–139/80–85 mmHg anzustreben, wobei das Ziel der Blutdruckeinstellung im unteren Bereich dieser Werte liegen sollte.“ (Stellungnahme vom 7. September 2010, www.hochdruckliga.de). Die Patienten selbst sollten motiviert werden, um diese Therapieziele gemeinsam zu erreichen. Die Bestimmung des Blutdrucks und der Blutglukose können jederzeit mit validierten Geräten erfolgen. Die Therapieanpassung an Zielwertvorgaben wird in der Diabetes- und Hypertoniebehandlung seit Jahren geschult und umgesetzt. Langzeitblutdruckmessungen und die Bestimmung von Blutparametern, die zur Einstellungsgüte beitragen, haben zur Sicherheit und objektiveren Überprüfbarkeit der Therapien beigetragen. Im Vergleich zu anderen Risikofaktoren, die medikamentös interveniert werden, oder zu anderen Erkrankungen kann dies eine Bereicherung für Patient und Arzt darstellen.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Siegfried Eckert
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen
seckert@hdz-nrw.de



SONDERBERICHT

Prognostischer Nutzen der selektiven Aldosteron-Blockade mit Inspra® (Eplerenon) untermauert – auch bei Patienten mit erhöhtem Glukosespiegel

Evidenzbasierte Therapie der Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt

Bei akutem Myokardinfarkt mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz bildet die selektive Aldosteron-Blockade mit Eplerenon (Inspra®) eine zentrale Therapiesäule, denn Eplerenon senkt signifikant das Sterberisiko dieser Patienten. Dies zeigte eindrucksvoll die Meilensteinstudie EPHE-SUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study). Die „EPHE-SUS-Story“ ist aber noch lange nicht abgeschlossen, wie die Vorträge auf dem Symposium „Early management of heart failure for post-MI survival“ im Rahmen des Europäischen Kardiologenkongresses zeigten (1). Unter anderem räumte eine aktuelle Post-hoc-Analyse mit dem Irrtum auf, dass die Aldosteron-Blockade generell den Glukosespiegel beeinflusst.

Immer mehr Patienten überleben den akuten Herzinfarkt. Viele von ihnen versterben aber wenige Wochen oder Monate später, oft am plötzlichen Herztod. „Besonders schlecht ist die Prognose für Patienten, die im Akutstadium des Infarkts klinische Zeichen der Herzschwäche zeigen“, erklärte Prof. Gabriel Steg, Paris. Er untermauerte seine Aussage mit aktuellen Daten des „Global Registry of Acute Coronary Events“ (GRACE), nach denen klinische Zeichen der Herzinsuffizienz bei der stationären Aufnahme das Risiko, während des Klinikaufenthalts zu versterben, von 2,9 % auf 12,0 % ($p < 0,0001$) erhöhten. Der Überlebensnachteil war auch nach sechs Monaten weiterhin nachweisbar (2).

Aldosteron schnell und anhaltend blockieren

Die verstärkte Implementierung evidenzbasierter Therapien wie der frühzeitige Einsatz des selektiven Aldosteron-Blockers Eplerenon (Inspra®) könnte aber wesentlich dazu beitragen, die Versorgung der Infarkt-Risikopatienten mit Herzinsuffizienzzeichen zu verbessern. Prof. Gilles Montalescot, Paris, verwies hier auf die Daten der EPHE-SUS-Studie (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study). An der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie nahmen 6632 Patienten mit einer LVEF ≤ 40 % und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz in den ersten Tagen nach Myokardinfarkt teil. Eplerenon (zusätzlich zur Standardtherapie) zeigte einen anhaltenden günstigen Effekt: Nach 16 Monaten – bis hin zu 33 Monaten – lag die Gesamtmortalität in der Eplerenon-Gruppe

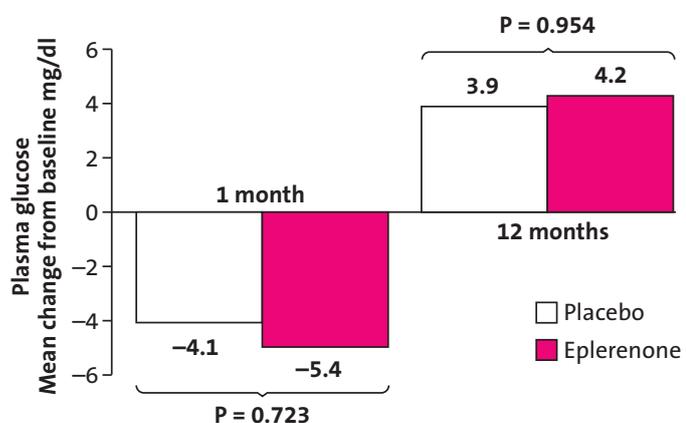
um 15 % niedriger als in der Kontrollgruppe. Das Risiko für einen plötzlichen Herztod war um 21 % reduziert, in der Subgruppe der Infarktpatienten, bei denen die Ejektionsfraktion bereits unter 30 % abgesunken war, sogar um 33 %. Die Rate stationärer Behandlungen wegen Herzinsuffizienz hatte um 23 % abgenommen (3).

Anstieg des Glukosespiegels markiert erhöhtes Risiko

Eine besonders schlechte Prognose nach ACS haben bekanntlich Diabetiker. Die Gründe hierfür sind vielfältig, u. a. verstärkt Hyperglykämie den oxidativen Stress auf das

Endothel und erhöht die Gerinnungsneigung des Blutes (4). Ein starker prognostischer Prädiktor sowohl für Diabetiker als auch für Nichtdiabetiker ist der Blutglukosespiegel bei stationärer Aufnahme: Je höher der ist, desto geringer ist die Überlebenszeit und desto niedriger ist die linksventrikuläre Funktion im Follow-up (5, 6). Die prognostische Signifikanz steigt, wenn der Blutzuckerspiegel anhaltend erhöht bleibt. In der Akut- und Langzeittherapie des ACS sollten daher Medikamente vermieden werden, die den Glukosestoffwechsel weiter verschlechtern, betonte Prof. Prakash Deedwania, San Francisco (USA). Nachdem für Spirolacton ein ungünstiger Effekt auf den Glukosespiegel bekannt ist, wurde hier fälschlicherweise ein Klasseneffekt diskutiert. Dieser Irrtum wurde jetzt mit den Daten einer aktuellen Post-hoc-Analyse der Subgruppe der EPHE-SUS-Teilnehmer mit systolischer Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus ($n=1711$) widerlegt. Denn Eplerenon verhielt sich im Hinblick auf den Glukosestoffwechsel ebenso neutral wie Placebo.

Eplerenone and glycaemic control: change in mean plasma glucose



In post-AMI patients with systolic heart failure and a history of diabetes, eplerenone does not significantly alter plasma glucose levels compared with placebo

Selbst nach zwölf Monaten Therapie waren keine Unterschiede zu erkennen. „Dies unterstreicht, dass Infarktpatienten mit Herzinsuffizienzzeichen unabhängig vom Glukosespiegel von Eplerenon profitieren können“, betonte Deedwania.

Aldosteron-Blockade fördert frühe Heilungsprozesse im Myokard

Für einen optimalen Therapieerfolg sollte die Behandlung mit Eplerenon umgehend nach dem akuten Ereignis beginnen, betonte Prof. Johann Bauersachs, Hannover. Er untermauerte diese Aussage mit eigenen tierexperimentellen Forschungsergebnissen: Direkt nach experimentellem Myokardinfarkt wurden Ratten entweder mit Eplere-

non oder Placebo behandelt. Bereits nach sieben Tagen war der günstige Effekt von Eplerenon auf das linksventrikuläre Remodelling offensichtlich: Eplerenon verhinderte signifikant die Ausdünnung und Dilatation der infarzierten Ventrikelwand im Infarktareal, verbesserte die linksventrikuläre Funktion und förderte die Neovaskularisierung im Infarktareal (7). Diese frühen positiven Effekte der Aldosteron-Blockade auf den myokardialen Strukturumbau sprechen für einen frühen Beginn der Eplerenon-Therapie, vielleicht sogar direkt zum Zeitpunkt der Reperfusion. Dadurch könnte die Prognose von Infarktpatienten mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz sogar noch stärker verbessert werden, als dies in EPHESES der Fall

war, speulierte Bauersachs. Bei einem solchen frühen Therapiebeginn könnten auch die Patienten von Eplerenon profitieren, die zu dem Zeitpunkt, zu dem die Behandlung mit Eplerenon derzeit begonnen wird („EPHESES-Zeitfenster“ von drei bis vierzehn Tagen), bereits entlassen werden.

QUELLE UND LITERATUR

- 1 Symposium „Early management of heart failure for post-MI survival“ im Rahmen des Kongresses der European Society of Cardiology (ESC) am 28. August 2010 in Stockholm/Schweden (Veranstalter: Pfizer).
- 2 Steg PG et al. Circulation 2004; 109: 494-99.
- 3 Pitt B et al. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
- 4 Grundy SM et al. Circulation 2004; 109: 551-6.
- 5 Svensson AM et al. Eur Heart J 2005; 26: 1255-61.
- 6 Timmer JR et al. Am Heart J 2004; 148: 399-404.
- 7 Fraccarollo D. Hypertension 2008; 51: 905-14.



Prof. Dr. Dr. Reinhard G. Ketelhut

Bluthochdruck und sportliche Aktivitäten

Reinhard G. Ketelhut, Berlin

Hypertonie ist vor allem eine Folge ungesunden Lebensstils. Hierbei hat der zunehmende Bewegungsmangel in unserer Bevölkerung einen großen Anteil. Umso weniger überraschend erscheint daher der positive Effekt regelmäßiger körperlicher Aktivität auch auf den Blutdruck. Das trifft bereits schon in sehr jungem Alter zu. So konnte bei fünfjährigen Kindern, die seit dem 3. Lebensjahr zusätzlich dreimal eine Stunde Sport pro Woche betreiben ein deutlich niedrigerer Blutdruck nachgewiesen werden im Vergleich zu Kindern, denen kein zusätzlicher Sport angeboten wurde. Dieser Unterschied war noch stärker ausgeprägt beim Blutdruckanstieg während submaximaler Belastung [1].

Seitdem zahlreiche Untersuchungen Hinweise auf die positiven Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität bei bereits bestehender Hypertonie geben, zählt die körperliche Aktivität auch zu den von den Fachgesellschaften empfohlenen Allgemeinmaßnahmen in der antihypertensiven Therapie (Deutsche Hochdruckliga, Leitlinien Hypertonie 2010). Eigene Untersuchungen bei Patienten mit einer milden Hypertonie belegen bei 2 x wöchentlichem Lauftraining (jeweils 45-60 Minuten) eine über einen Zeitraum von 10 Jahren kontinuierliche Blutdrucksenkung sowohl des Gelegenheitsblutdrucks und des 24-stündigen Blutdruck-Mittelwerts als auch des Blutdrucks während körperlicher Belastung [2]. Die durch das Ausdauertraining erzielte Blutdrucksenkung

von 20/11 mmHg in Ruhe und 22/20 mmHg bei 100 Watt Belastung entspricht dabei einer medikamentösen antihypertensiven Monotherapie.

Insbesondere eignen sich Ausdauersportarten zur Blutdrucksenkung, aber auch dynamisches Krafttraining kann durchaus empfohlen werden. (Tab. 1, 2). Während eines Ausdauertrainings kommt es nach anfänglichem Blutdruckanstieg zu einem kontinuierlichen Abfall des Blutdrucks (Abb. 1). Nach Beendigung der Belastung ist der Ruhedruck dann für einige Stunden deutlich niedriger im Vergleich zum Ruheblutdruck vor Beginn der Belastung. Krafttraining mit maximaler Anstrengung sollte jedoch vermieden werden. Hier wurden Blutdruckanstiege bis auf 350/250 mmHg gemessen.

Tab. 1: Geeignete Sportarten zur Blutdrucksenkung.

- Laufband (Laufband)
- Radfahren (Ergometer)
- Wandern
- Schwimmen
- Skilanglauf
- Nordic Walking
- dynamisches Krafttraining

Tab. 2: Sport bei Hypertonie.

Ausdauertraining (aerobes Training):

- Trainingsintensität
mind. 150 Minuten pro Woche mit 40-60 % VO_2 max.
oder 90 Minuten pro Woche mit >60 % VO_2 max.
- Trainingshäufigkeit
mind. 3 mal pro Woche
weniger als 2 konsekutive Tage ohne Sport

Kraftausdauertraining (dynamisches Krafttraining):

- Trainingsintensität
submaximal (ca. 30 % der Maximalkraft)
8-10 Wiederholungen
3 Durchgänge
- Trainingshäufigkeit
mind. 3 mal pro Woche

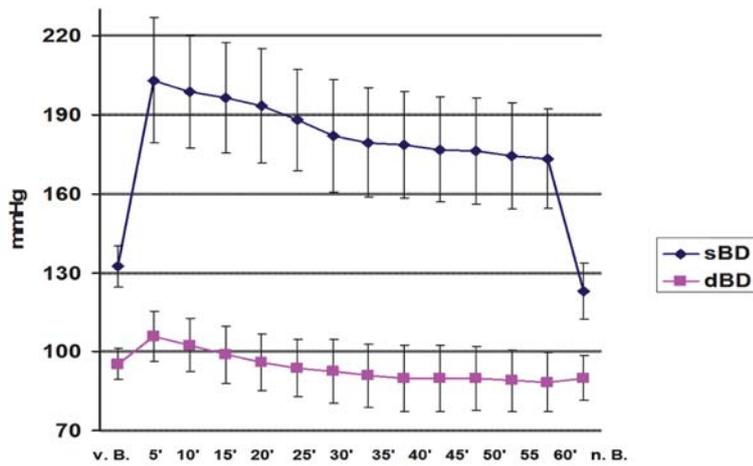


Abb. 1: Blutdruckverhalten während eines Ausdauertrainings.

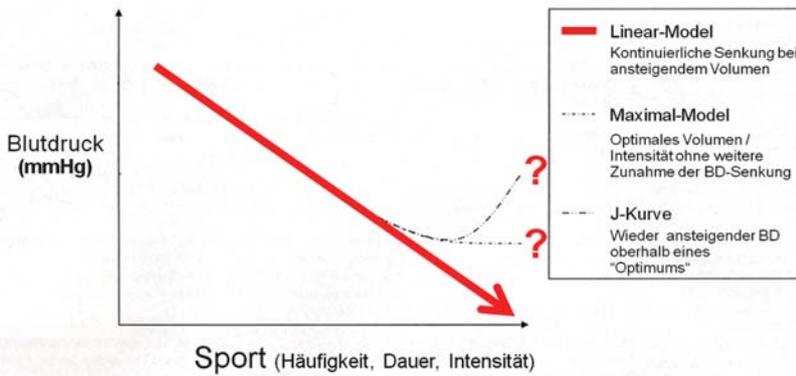


Abb. 2: Hypothetische Beziehung zwischen Blutdruck und Sport.

Neben der Blutdrucksenkung ist zudem die Vielfalt positiver „Nebenwirkungen“ sportlicher Aktivität zu beachten, wie z. B. die günstige Beeinflussung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, was durch keine medikamentöse Therapie erreicht werden kann.

Bisher ging man von einer linearen Beziehung zwischen Blutdruck und körperlicher Aktivität aus, d. h. je länger, je häufiger und je intensiver trainiert wird, umso niedriger ist auch der Blutdruck (Abb. 2). Es gibt jedoch Hinweise, dass das offensichtlich ab einer bestimmten Intensität nicht mehr zutrifft. So zeigen Untersuchungen von Hagberg, dass bei niedrigerer Trainingsintensität (52 % der VO₂max) eine stärkere Blutdrucksenkung erzielt werden kann im Vergleich zur höhe-

ren Intensität mit 73 % VO₂max (Hagberg 1989). Auch eigene Untersuchungen zeigen überraschenderweise, dass extrem trainierte Sportler, wie z. B. Marathonläufer, zumindest in Ruhe und auch während eines 24-stündigen Blutdruckmonitorings im Vergleich zu einem untrainierten Normalkollektiv deutlich höhere Blutdruckwerte (bei jedoch niedrigerem Belastungsblutdruck) aufweisen [3]. Die Bedeutung des bei den Marathonläufern höheren Blutdrucks für die zukünftige kardiovaskuläre Morbidität bzw. Mortalität kann gegenwärtig nicht eingeschätzt werden. Bei über 30 Jahre nach-

untersuchten Spitzensportlern (Skilangläufer) wurde eine 20-mal häufigere Prävalenz von Vorhofflimmern detektiert im Vergleich zur Normalbevölkerung. Prädiktive Faktoren hierfür waren sowohl die Bradykardie als auch die Vergrößerung des linken Vorhofs [4]. Auch im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass exzessiver Sport zumindest bei un behandelter Hypertonie die Entwicklung einer Herzinsuffizienz begünstigt (deutliche Zunahme der diastolischen Dimension [21 %], Reduktion der Ejektionsfraktion [13 %] sowie Anstieg der myokardialen Fibrose [5]).

Exzessiver Sport bei Hypertonikern ist daher nicht zu empfehlen bzw. sollte dann der Blutdruck zumindest zuvor medikamentös eingestellt werden. Also sollte vor Beginn des Trainings eine sportärztliche Untersuchung möglichst mit einem Belastungs-EKG durchgeführt werden.

LITERATUR

- 1 Ketelhut K, Mohasseb I, Ketelhut RG. Einfluss eines regelmäßigen Bewegungsprogramms auf die Blutdruckentwicklung in Ruhe und bei Belastung sowie motorische Parameter im Kindergartenalter. Schweiz Z Sportmed Sporttraum 2010; 58(4): 69-73.
- 2 Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Regular exercise as an effective longterm approach in antihypertensive therapy. Med Sci Sports Exerc 2004, 1: 4-8.
- 3 Ketelhut S, Ketelhut RG. Blutdruck in Ruhe und bei Belastung bei Marathonläufern. MMW 2010, 135: S173.
- 4 Grimsmo J et al. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors – a 28–30 years follow-up study. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2010; 17(1)100.
- 5 Schultz RL et al. Effects of Excessive Long-Term Exercise on Cardiac Function and Myocyte Remodeling in Hypertensive Heart Failure Rats. Hypertension 2007, 50: 410.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Prof. h.c.
Reinhard G. Ketelhut
Medical Center Berlin
Perleberger Straße 51
10559 Berlin
r.ketelhut@cmp-berlin.de

Tab. 3: Mechanismen der Blutdrucksenkung durch Ausdauertraining.

- NO-Anstieg
- Angiotensin II ↓
- Aldosteron ↓
- Vasopressin ↓
- NO-Synthese im ZNS ↑ (= Sympathikus-Inhibitor)
- Abnahme von AT₁-Rezeptoren
- Zunahme von AT₂-Rezeptoren



Foto: Techniker Krankenkasse



Dr. Egbert G. Schulz

Eine neue Strategie zur Optimierung der Hämodynamik und des Volumenmanagements Telemonitoring bei Hämodialysepatienten

Egbert G. Schulz et al.*, Göttingen

Die Gefäßstruktur sowie das Blutdruckverhalten terminal niereninsuffizienter Patienten unter Hämodialysetherapie unterscheiden sich grundlegend von anderen Patienten mit arterieller Hypertonie. Ursachen sind Hyperparathyreoidismus, Urämie, renale Anämie, Hyperkalzämie und Hypervolämie. Weder die Blutdruckmessung während der Dialysesitzung noch die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung geben das Blutdruckverhalten der Patienten zuverlässig wieder. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des schmalen Blutdruckzielkorridors für diese Hoch-Risiko-Patienten problematisch.

Das von chronischen Hämodialysepatienten am häufigsten geschilderte Symptom ist ein quälendes Durstgefühl. So führt das weit verbreitete Problem (74 % der Hämodialysepatienten) der schlechten Trinkmengen-Compliance und daraus resultierend die chronische Hypervolämie zu therapieresistenter Hypertonie, linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienz und zu pulmonalen Komplikationen. Diese Faktoren sowie massive hypotensive Episoden während und nach der Dialyse aufgrund des notwendigen forcierten Flüssigkeitsentzugs durch eine erforderliche hohe stündliche Ultrafiltrationsrate verursachen eine erhöhte Mortalität und eine erhöhte Anzahl vaskulärer Komplikationen. Da psychologische Interventionen und andere pädagogische Ansätze die Trinkmengen-Compliance nicht verbessern konnten,

könnte das telemetrische Körpergewichts-Monitoring (TBWM) ein Erfolg versprechender Weg zur Reduktion der täglichen Flüssigkeitsaufnahme und damit der interdialytischen Gewichtszunahme (IWG) dieser Patienten sein.

In Kombination mit dem telemetrischen Blutdruck-Monitoring (TBPM) könnte sich eine neue Strategie einer individuellen antihypertensiven Therapie dieses speziellen Patientenguts ergeben.

Bisherige Daten

Für das Blutdruck-Telemonitoring konnten bereits auch langanhaltende positive Blutdruckeffekte nachgewiesen werden [1]. Eine andere Studie konnte zudem belegen, dass nach dreimonatiger Körpergewichtstelemetrie die interdialytische Gewichtszunahme im 2. wöchentlichen Intervall (z. B. Mittwoch

auf Freitag) (2,22 auf 2,11 [Telemetriegruppe] vs. 2,29 auf 2,33 kg [Kontrollgruppe]; p=0,001) und die durchschnittliche wöchentliche IWG (2,41 auf 2,31 vs. 2,53 auf 2,58 kg; p=0,03) gesenkt werden konnte. Die Ultrafiltration (631 auf 622 vs. 639 auf 653 ml/h; p=0,004) und der systolische Blutdruck konnten zu Beginn der Dialyse (119,3 ± 20,5 auf 116,9 ± 17,2 vs. 118,1 ± 11,6 auf 119,1 ± 18,7 mmHg) reduziert werden, während der diastolische Blutdruck (65,2 ± 7,9 auf 65,6 ± 7,8 vs. 64,4 ± 7,3 auf 64,0 ± 7,7 mmHg; p=0,02) und der minimale diastolische Blutdruck (61,3 ± 6,8 auf 62,6 ± 7,8 vs. 60,7 ± 7,1 auf 60,6 ± 7,3 mmHg; p=0,01) nach 3 Monaten TBWM am Ende der Dialyse signifikant höher war [2].

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

TBWM könnte eine effektive Methode zur Optimierung der IWG sowie der Reduktion der Ultrafiltration und des systolischen Blutdrucks bei Hämodialysepatienten sein. Hospitalisierungen und diastolische Hypotonie während der Dialyse könnten vermieden werden. In Kombination mit TBPM könnte sich eine Perspektive für eine an den wöchentlichen Dialyserhythmus und die daraus resultierenden Schwankungen des Volumenstatus angepasste antihypertensive Therapie ergeben.

LITERATUR

- Schulz EG et al. Long-term effects of 3 months blood pressure telemonitoring in inadequately treated patients with hypertension. International Journal of Cardiology 2009; 37, Supplement 1: S18.
- Schulz EG et al. Body weight telemetry in hemodialysis patients reduces systolic blood pressure, interdialytic weight gain and ultrafiltration. Journal of Clinical Hypertension 2009; 11, Issue s1: A156.

Weitere Autoren: L. Neumann, F. Wagner, N. Fischer, M. H. Weber; Nephrologisches Zentrum Göttingen, An der Lutter 24, 37075 Göttingen

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Egbert G. Schulz
Nephrologisches Zentrum Göttingen
An der Lutter 24
37075 Göttingen
eg.schulz@goedia.de

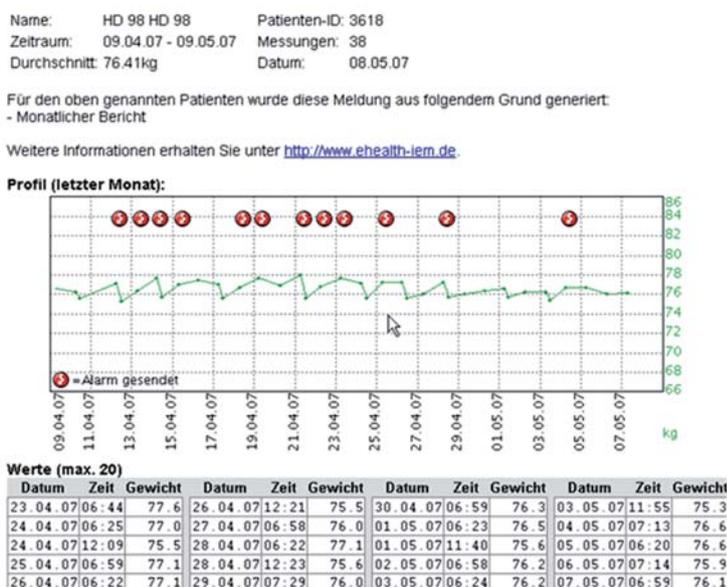


Abb. 1: Gewichtsentwicklung eines Hämodialysepatienten unter telemetrischer Kontrolle.