

# Hypertensiologie 2009



M. Middeke

## Was ist neu?

- ▶ Neues zur Blutdruckmessung und Messgeräten.
- ▶ „Pay for performance“: Was wir von England lernen können.
- ▶ WASH: World Action on Salt and Health
- ▶ ONTARGET-Studie: Kombination ACE-Hemmer + AT<sub>1</sub>-Blocker.
- ▶ „Blutdruck-Impfung“: Impfung gegen Angiotensin II.
- ▶ Schwer einstellbare Hypertonie: Baroreflex-Stimulation und Sympathikolyse der Nieren.

## Blutdruckmessung

Die richtige und korrekte Blutdruckmessung (► Abb. 1) zur richtigen Zeit in der entsprechenden Situation ist nicht nur Grundlage für die Diagnose Hypertonie, sondern kann bereits weitere Aufschlüsse geben über Ursachen und Formen der Hypertonie, Endorganschäden und Risiken (isolierte systolische Hypertonie, Druckdifferenz zwischen Arm und Bein, Seitendifferenz, Belastungshypertonie, überschießender morgendlicher Blutdruckanstieg, nächtliche Hypertonie usw.). Die verschiedenen Messverfahren ergänzen sich in sinnvoller Weise. Sie haben einen unterschiedlichen Stellenwert und jeweils bestimmte Vor- und Nachteile (Tab. 1). Die klinische Praxis zeigt, dass die Normgrenzen für die verschiedenen Verfahren häufig nicht bekannt sind, oder nicht berücksichtigt werden (Tab. 1).

Die Blutdruckmessung in der Praxis sollte bei der Erstuntersuchung eines Patienten sowohl im Seitenvergleich (linker und rechter Arm), als auch im Vergleich der oberen und unteren Extremität erfolgen. Dies ist wichtig um eine signifikante Seitendifferenz auszuschließen, und damit wichtige Gefäßstenosen (A. subclavia, Aortenisthmusstenose und periphere arterielle Verschlusskrankheit) zu erkennen.

## Seitenvergleich

Ein exakter Seitenvergleich ist nur mit der simultanen Messung (an beiden Armen gleichzeitig) möglich. Hierfür geeignet sind z.B. die Messung mit einem automatischen Gerät an einem Arm, und die konventionelle manuelle Messung durch den Arzt am anderen Arm. So kann ein Seitenvergleich auch von einer Person durchgeführt werden. Wenn eine reproduzierbare Seitendifferenz

feststellbar ist, sollte der Arm mit dem höheren Blutdruck zukünftig für die Messung verwendet werden. Dies ist für weitere Kontrollen und insbesondere für die adäquate Bewertung der antihypertensiven Therapie von Bedeutung. Bei den meisten Patienten ist der Blutdruck am linken Arm etwas höher [6]. Eine konstante Seitendifferenz von ca. 10–20 mm Hg und darüber hinaus sollte Anlass zu weiteren Untersuchungen geben, um pathologische Gefäßprozesse, insbesondere eine Stenose der A. subclavia auszuschließen.

Ein großer Fortschritt ist die Entwicklung eines Blutdruckgeräts zur simultanen Blutdruckmessung an beiden Oberarmen (Microlife® WatchBP®office, Leonberg, Deutschland). Die Blutdruckmessung am Oberarm kann durchaus am bekleideten Arm (bis 2 mm Stoff) durchgeführt werden. Es werden die gleichen Werte ermittelt wie am unbekleideten Arm [3]. Dies vereinfacht häufig die Messung in der Praxis.

## Blutdruckdifferenz Arm/Bein

Der systolische Blutdruck ist normalerweise bei gesunden Gefäßen an den Beinen (Messung am Unterschenkel) etwas höher als der Druck in den Armen. Bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Aortenisthmusstenose ist der Blutdruck in den Beinen signifikant niedriger.

Während arterieller Mitteldruck und diastolischer Blutdruck mit zunehmendem Abstand vom Herzen leicht sinken, wird der systolische Blutdruck in Richtung Peripherie überhöht. Dies wird durch die Pulswellenreflexion an der Gefäßwand erklärt. Bei Abnahme der Elastizität und fehlender Windkesselfunktion der großen Gefäße im höheren Lebensalter, kann die Reflexionswelle bis zur Aorta zurücklaufen und eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks bewirken (isolierte systolische Hypertonie). Die simultane Messung an allen 4 Extremitäten (jeweils eine

## Institut

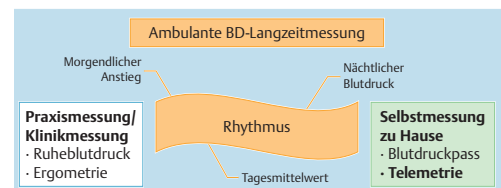
Hypertoniezentrum  
München

## Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1225281  
Dtsch Med Wochenschr 2009;  
134: 1312–1315 · © Georg  
Thieme Verlag KG Stuttgart ·  
New York · ISSN 0012-0472

## Korrespondenz

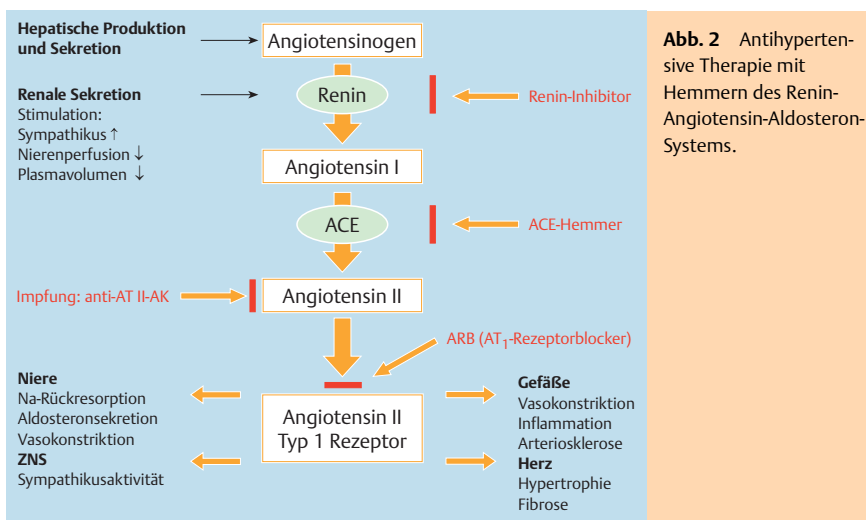
Prof. Dr. med. Martin Middeke  
Hypertoniezentrum München  
Dienstr. 12  
80331 München  
www.hypertoniezentrum.de



**Abb. 1** Die verschiedenen Blutdruckmessverfahren: Praxismessung in Ruhe und unter standardisierter Belastung auf dem Ergometer, Ambulante Blutdruck-Langzeitmessung über 24 Std. (ABDM), Blutdruck-Selbstmessung im Alltag mit Dokumentation der Messwerte im Blutdruckpass oder telemetrische Übertragung.

**Tab. 1** Normwerte und Stellenwert der verschiedenen Blutdruckmessverfahren.

Blutdruckmessung	Normalwerte (mm Hg)	Stellenwert
<b>Praxis/Klinik</b>		
Messung in Ruhe	< 140/90	Als Screeningmethode geeignet
Ergometrie	< 180–200 syst. bei 100 Watt	Diagnose einer Belastungshypertonie
<b>ABDM</b>		
		Goldstandard und Basismessung für die Diagnose manifeste Hypertonie Therapiesteuerung/ Dosierungsintervalle
Tagesmittelwert	< 135/85	
Nachtmittelwert	< 125/75	
24-Std.Mittelwert	< 130/80	
<b>Selbstmessung</b>		
		Therapiesteuerung im Alltag über einen längeren Zeitraum
<i>Konventionell oder Telemetrische</i>		
Datenübertragung	< 135/85	
ABDM = Ambulante Blutdruck Langzeitmessung		



**Abb. 2** Antihypertensive Therapie mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

sen Therapie die Diagnose einer manifesten Hypertonie mittels ABDM nachgewiesen wird.

**Blutdruck-Telemetrie**

Die Blutdruck-Telemetrie (Abb. 2) ist die logische Fortentwicklung der konventionellen Blutdruck-Selbstmessung im Alltag, die bereits einen hohen Stellenwert in der Hypertoniekontrolle hat. Die Erfahrung der letzten Jahre zeigt, dass die Blutdruck-Telemetrie das optimale Verfahren zur individuellen Blutdruckeinstellung unter Alltagsbedingungen ist [8, 10]. Wegen der hohen Prävalenz der Hypertonie und der Bedeutung der Blutdruckeinstellung auch bei Risikokonstellationen, z.B. bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz, oder bei der Schwangerschaftshypertonie [11], wird die Blutdruck-Telemetrie berechtigterweise rasch eine sehr weite Verbreitung finden.

**Klinische Relevanz**

**Initial sollte bei jedem Patienten ein exakter Seitenvergleich mit simultaner (gleichzeitiger) Messung des Blutdrucks an beiden Oberarmen erfolgen. Auch die Messung an den unteren Extremitäten ist sinnvoll. Vor Beginn einer medikamentösen Therapie muss die Diagnose einer manifesten Hypertonie mittels ABDM nachgewiesen werden. Die Blutdruck-Telemetrie ist das optimale Verfahren zur individuellen Therapiesteuerung unter Alltagsbedingungen.**

Seite) zur Bestimmung des Knöchel-Arm-Index kann die klinische Untersuchung erheblich vereinfachen (boso-ABI-System 100®, Boso, Jungingen).

**Ambulante Blutdruck Langzeitmessung**

Die ambulante Blutdruck Langzeitmessung (ABDM) ist heute das wichtigste Instrument für die Diagnose und Behandlung der Hypertonie. Durch die relativ hohe Messdichte von ca. 70 Messungen über 24 Stunden steigt die Sicherheit bei der Bewertung des wahren Blutdruckniveaus im Vergleich zu Einzelmessungen drastisch an.

Mit der ABDM können unter anderem erfasst werden:

- ▶ die durchschnittliche Blutdruckhöhe,
- ▶ Blutdruckschwankungen und Blutdruckvariabilität,

- ▶ Blutdruckanstiege, die nur in klinischer Umgebung oder der Praxis auftreten (z.B. Praxishypertonie),
- ▶ Fehlen oder Verminderung des normalen Blutdruckabfalls in der Nacht,
- ▶ außergewöhnliche Blutdruckanstiege, z.B. am Morgen, oder Blutdruckabfälle.

Die häufige Angabe erhöhter Werte in Prozentwerten ist ohne klinische Bedeutung und kann entfallen. Die ABDM ist allen anderen Messverfahren überlegen. Die aktuellen Daten der deutschen PHARAO-Studie bestätigen die hohe Fehleinschätzungsrate der konventionellen Blutdruckmessung in der Praxis im Vergleich mit der ABDM [7]: Bei alleiniger Anwendung der Praxismessung werden ca. 25% der Patienten falsch beurteilt, das betrifft sowohl unbehandelte als auch behandelte Patienten. Man muss heute fordern, dass vor Einleitung einer medikamentö-

**„Pay for performance“**

Man kann nicht wirklich erwarten, dass sich die Behandlungssituation für Hypertoniker – wie für andere chronisch Kranke – deutlich verbessert, solange die Honorierung unabhängig von der Qualität erfolgt. England galt lange als europäische „Kontrollgruppe“, weil die Behandlungssituation im internationalen Vergleich besonders schlecht war. England geht aber seit 2004 neue Wege: „pay for performance“ bedeutet eine leistungsorientierte Bezahlung englischer Allgemeinmediziner für derzeit 135 „performance indicators“ zur Verbesserung der Versorgungsqualität. Zum Beispiel wird die Erreichung bestimmter Zielblutdruckwerte bei Patienten mit KHK oder Diabetes mit einer höheren Vergütung belohnt. So konnte in

den 3 Jahren seit Einführung der leistungsorientierten Bezahlung die Behandlungssituation der Hypertoniker deutlich verbessert werden, wie die Auswertung der Daten aus 99% der englischen Praxen für Allgemeinmedizin ergaben [1]. Inzwischen sind 71% der hypertensiven Diabetiker und 85% der KHK-Patienten in der Praxis im Zielblutdruckbereich. Besonders erfreulich ist, dass der soziale Gradient bei der Versorgungsqualität nur noch eine geringe Bedeutung hat. Der Unterschied in der Behandlungsqualität zwischen armen und reichen Regionen konnte deutlich vermindert werden. Das ist ein großer Fortschritt und sollte auch Bestandteil einer echten deutschen Gesundheitsreform werden.

#### Klinische Relevanz

**Eine leistungsorientierte Honorierung könnte die Behandlungsqualität der Hypertonie auch in Deutschland verbessern.**

#### WASH

Initiativen für eine Kochsalzbeschränkung in der Gesamtbevölkerung gibt es in Großbritannien durch die „Food Standard Agency“ und die seit 1996 bestehende „Consensus Action on Salt and Health“ (CASH), aus der 2005 die „World Action on Salt and Health“ (WASH) hervorging. In Deutschland wurde im Jahr 2008 die Initiative von der Deutschen Hochdruckliga aufgegriffen [4].

Seit langem ist der Zusammenhang zwischen hohem Salzkonsum und arterieller Hypertonie bekannt. Sowohl experimentelle als auch klinische Studien haben den Blutdruck steigernden Effekt von überhöhtem Kochsalzkonsum nachgewiesen und darüber hinaus auch dessen negativen Einfluss auf renale und kardiakle Funktionsparameter aufgezeigt. Ebenso ist unbestritten, dass die Effektivität verschiedener Antihypertensiva durch eine zu hohe Kochsalzzufuhr deutlich gemindert wird. Jedoch ist die Kochsalzreduktion zu wenig in der therapeutischen Realität etabliert. Dies ist sicherlich auch durch die besonderen Schwierigkeiten bei der Durchführung einer Salz reduzierten Ernährung begründet, denn der größte Teil der täglich aufgenommenen Kochsalzmenge kommt aus vorgefertigten und industriellen Nahrungsmitteln. In Anbetracht der sehr hohen Hyperto-

nieprävalenz in Deutschland erscheint hier eine konsequente gesundheitliche Aufklärung dringend nötig und eine einfache Kennzeichnung von Nahrungsmitteln unerlässlich.

Die Kochsalzaufnahme sollte stets im Kontext mit der Kaliumaufnahme betrachtet werden: Neue Daten bestätigen, dass ein ungünstiges Natrium-Kalium-Verhältnis (hoher Salz- und niedriger Kaliumkonsum) für das kardiovaskuläre Risiko größere Bedeutung hat, als die Salz- oder Kaliumaufnahme allein betrachtet [2].

Heidelberger Forscher haben aktuelle Daten zum Mechanismus der Salz induzierten Hypertonie im Tiermodell veröffentlicht [17].

#### Klinische Relevanz

**Weniger Kochsalz und mehr Kalium in der Ernährung senken den Blutdruck und das kardiovaskuläre Risiko. Eine Strategie zur Salzreduktion für die Gesamtbevölkerung erscheint sinnvoll.**

#### ACE-Hemmer plus AT<sub>1</sub>-Blocker

Die Kombination aus dem ACE-Hemmer Ramipril und dem AT<sub>1</sub>-Blocker Telmisartan wurde u.a. in ONTARGET [14, 15] geprüft. Im direkten Vergleich zeigte sich kein Unterschied zwischen Ramipril und Telmisartan hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte. Die Kombination beider Substanzen in einem dritten Arm erhöhte allerdings die Rate unerwünschter Ereignisse, insbesondere eine Verschlechterung der Nierenfunktion [9] und die Notwendigkeit einer Akut-Dialyse (siehe auch den Beitrag von Zidek in diesem Heft). Patienten mit schwerer und schwer einstellbarer Hypertonie, die aber wohl am meisten von dieser Kombination in der Praxis profitieren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Tatsächlich konnten auch Patienten mit normalem Blutdruck in die Studie aufgenommen werden: Ein Drittel der Patienten hatten keine Hypertonie, und der durchschnittliche Ausgangsblutdruck von 142 mm Hg systolisch war relativ niedrig.

Es ist daher nicht wirklich verwunderlich, wenn es bei diesen Ausgangsbedingungen unter einer Kombination von 10 mg Ramipril plus 80 mg Telmisartan

zu hypotensiven Episoden und akutem Nierenversagen kommt [9]. Daraus kann allerdings nicht gefolgert werden, dass die Kombination nicht geeignet ist. Für Patienten mit schwerer und schwer einstellbarer Hypertonie und hohem Risiko ist die Kombination unentbehrlich. Hier fehlt es aber leider an entsprechenden Studiendaten.

#### Klinische Relevanz

**Die Kombination aus ACE-Hemmer plus AT<sub>1</sub>-Blocker bei schwerer und schwer einstellbarer Hypertonie kann durch die Ergebnisse der ON-TARGET-Studie nicht in Frage gestellt werden.**

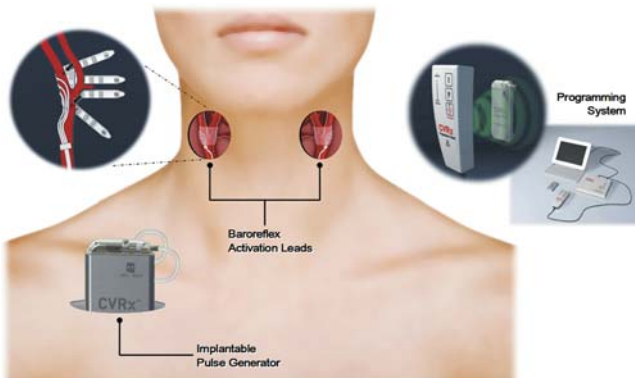
#### Blutdruck-Impfung

Die „Blutdruck-Impfung“ ist keine Impfung im klassischen Sinne, denn sie ist als Behandlung vorgesehen für Patienten mit manifester Hypertonie. Mit einer Impfung ließe sich die tägliche, lebenslange Einnahme von Antihypertensiva mindestens reduzieren, und vielleicht sogar in ferner Zukunft ganz ersetzen.

Der Impfstoff CYT006-AngQb besteht aus einem virusähnlichen Partikel, an dessen Außenseite Antigene sitzen. Sie regen das Immunsystem dazu an, Antikörper gegen Angiotensin II zu bilden. Damit wird Angiotensin II gebunden, die vasopressorische Wirkung verhindert, und es unterbleibt ein Druckanstieg.

Eine erste, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-IIa-Studie ergab, dass das Prinzip funktioniert: Bei 72 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie konnte 14 Wochen nach der ersten Injektion der Tagessmittelwert der ambulanten Langzeitmessung um 5,6/2,8 mm Hg gesenkt werden. Besonders deutlich wurde der frühmorgendliche Blutdruckanstieg unterdrückt: Im Vergleich zu Placebo um – 25/– 13 mm Hg um 8.00 Uhr [16].

Der Impfstoff scheint außerdem gut verträglich zu sein. Zwar traten bei allen Studienteilnehmern geringe Nebenwirkungen wie eine Hautrötung an der Injektionsstelle oder Kopfschmerzen auf. Nach spätestens 2–3 Tagen waren diese aber wieder verschwunden. Weitere Komplikationen blieben aus, zumindest in den 8 Monaten nach dem Ende der Therapie.



**Abb. 3** Barorezeptor-Stimulation, CVRx Rheos® System (Quelle: CVR Inc., Minneapolis, USA).

Dennoch steht die Langzeit-Verträglichkeit und Sicherheit des Impfstoffs noch auf dem Prüfstand. Wissenschaftlich ist die erste „Impfung“ im Herz-Kreislaufbereich auf jeden Fall sehr spannend, und klinisch sehr viel versprechend.

#### Klinische Relevanz

**Die Impfung gegen Angiotensin II ist wissenschaftlich sehr spannend und klinisch sehr viel versprechend.**

#### Barorezeptor-Stimulation und renale Sympathektomie

In der Praxis sind Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie eine große Herausforderung. Dies betrifft z.B. hypertensive Diabetiker mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion und fortgeschrittener Arteriosklerose, oder Patienten mit schwerer, häufig isolierter systolischer Hypertonie, die selbst mit einer Kombination aus 4 oder sogar 5 verschiedenen Antihypertensiva nicht in den gewünschten Zielblutdruckbereich gesenkt werden können. Für diese Patienten stehen in Zukunft 2 invasive Verfahren zur Blutdrucksenkung zur Verfügung.

Die externe Stimulation der Barorezeptoren im Carotissinus signalisiert dem Gehirn einen Blutdruckanstieg. Das ZNS sendet nun neurogene Impulse zur Blutdrucksenkung an Herz, Gefäße und Nieren. So wird eine deutliche (physiologische) Drucksenkung erreicht [12, 13]. Die Implantation der Carotismanschetten und des Impulsgenerators ist ein invasiver Eingriff (Abb. 3), und wird damit nur für wenige ausgesuchte Patienten vorbehalten bleiben. Derzeit läuft eine europäische Studie, an der in Deutschland die Medizinische Hochschule Hannover (Nephrologie) beteiligt ist.

Die Radiofrequenzablation der sympathischen Innervation der Nieren über einen Nierenarterienkatheter zeigte sich in einer internationalen Proof-of-concept-Studie ebenfalls als erfolgreiche Methode zur Blutdrucksenkung bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie [5]. In Deutschland ist das Zentrum für kardiovaskuläre Medizin Frankfurt an der Studie beteiligt. Beide Methoden sind wissenschaftlich sehr interessant und könnten für einige Patienten tatsächlich einen Fortschritt bedeuten.

#### Klinische Relevanz

**Barorezeptor-Schrittmacher und renale Sympathektomie mittels Radiofrequenzablation per Nierenarterienkatheter sind die letzte Hoffnung für Patienten mit hohem Risiko, deren Blutdruck medikamentös nicht beherrscht werden kann.**

**Autorenerklärung:** Es besteht kein Interessenkonflikt im Zusammenhang mit den im Beitrag genannten Gerätefirmen oder Substanzen. Der Autor hat in den letzten Jahren produktneutrale Fortbildungsvorträge für verschiedene Pharmafirmen gehalten.

#### Literatur

- 1 Ashworth M, Medina J, Morgan M. Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. *BMJ* 2008; 337: a2030
- 2 Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA et al. Joint Effects of Sodium and Potassium Intake on Subsequent Cardiovascular Disease. The Trials of Hypertension Prevention Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 32–40
- 3 Eder MJC, Holzgreve H, Liebl ME, Bogner JR. Der Einfluss von Bekleidung auf die sphygmomanometrische und oszillometrische Blutdruckmessung bei Hypertonikern. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1288–1292

- 4 Klaus D, Middeke M, Hoyer J. Beschränkung der Kochsalzaufnahme für die Gesamtbevölkerung? Aufruf zur Gründung einer Task Force „Weniger Salz für alle“. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1317–1319
- 5 Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–1281
- 6 Lane D, Beevers M, Barnes N et al. Inter-arm differences in blood pressure: when are they clinically significant? *J Hypertens* 2002; 20: 1089–1095
- 7 Lüders S, Schrader J, Zidek W, Berger J, Böhm M, Middeke M et al. Prevention of Hypertension with the ACE-inhibitor Ramipril in patients with high-normal blood pressure (PHARAO) – a prospective, randomised, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008; 26: 1487–1496
- 8 Madsen LB, Kirkegaard P, Pedersen EB. Health-related quality of life (SF-36) during telemonitoring of home blood pressure in hypertensive patients: A randomized, controlled study. *Blood Press* 2008; 19: 1–6
- 9 Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553
- 10 Middeke M. Arterielle Hypertonie – Arzneimittel-Dosierung am Anfang und Ende einer Therapie. *Ther Umsch* 2008; 65: 577–584
- 11 Middeke M, Schulz E. Telemetrische Blutdruck- und Gewichtskontrolle in der Schwangerschaft. In: Goss, Middeke, Mengden, Smetak, Hrsg (Hrsg). *Praktische Telemedizin in Kardiologie und Hypertensiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2009: 161–168
- 12 Scheffers I, Kroon AA, Tordoir JH, de Leeuw PW. Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System to treat resistant hypertension. *Expert Rev Med Devices* 2008; 5: 33–39
- 13 Scheffers I, Schmidl J, Kroon AA et al. Sustained blood pressure reduction by baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: 2-year data from the Rheos Debut-HT study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2008; 26 (Suppl 1): S19
- 14 The ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients. *Am Heart J* 2004; 148: 52–61
- 15 The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559
- 16 Tissot AC, Maurer P, Nussberger J et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 2008; 371: 821–827
- 17 Wirth A, Benyó Z, Lukasova M et al. G12-G13-LARG-mediated signaling in vascular smooth muscle is required for salt-induced hypertension. *Nat Med* 2008; 14: 64–68