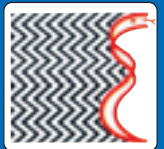


# universum Innere Medizin

Sonderdruck zur Ausgabe 10 | 10



Österreichische  
Gesellschaft  
für Innere Medizin  
[www.oegim.at](http://www.oegim.at)

## Vom richtigen Zeitpunkt in der Hypertonietherapie

21. HOCHDRUCK  
AKADEMIE



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie

Mit freundlicher Unterstützung der Firma Takeda Pharma Ges.m.b.H.

**FACHKURZINFORMATION: BLOPRESS Plus 32 mg/12,5 mg – Tabletten. BLOPRESS Plus 32 mg/25 mg – Tabletten.**

Zusammensetzung: Eine Tablette Blopresse Plus 32 mg/12,5 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 150,2 mg Lactose-Monohydrat. Eine Tablette Blopresse Plus 32 mg/25 mg enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 25 mg Hydrochlorothiazid. Jede Tablette enthält 137,7 mg Lactose-Monohydrat. Hilfsstoffe: Carmellose-Calcium, Hydroxypropylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Macrogol, Eisenoxid gelb (E172) (32 mg/12,5 mg - Tablette), Eisenoxid rot (E172) (32 mg/25 mg - Tablette). Anwendungsgebiete: Essentielle Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck durch eine Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegenüber Sulfonamidderivaten (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidderivat); Schwangerschaft und Stillzeit; schwere Nierenschädigung (Kreatininclearance  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche); schwere Leberschädigung und/oder Cholestase; refraktäre Hypokaliämie und Hyperkalzämie; Gicht. Pharmakologisch-therapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code C09DA06. Abgabe: Rp, apothekenpflichtig. Packungsgröße: 28 Stück. Stand der Information: Mai 2009. Zulassungsinhaber: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit: sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

BLPR12102, Stand Dez. 2010

## Individualisierte Hypertonietherapie

# Die Chronotherapie des Bluthochdrucks

Wie die meisten biologischen Vorgänge ist auch der Blutdruck tageszeitlichen Schwankungen unterworfen. Die Einflüsse der Tageszeit auf den Blutdruck und das kardiovaskuläre Risiko und die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen waren ein zentrales Thema im Rahmen der 21. Hochdruckakademie in Wien.

Redaktion: Dr. Claudia Uhlir

Die Chronotherapie gewinnt als medizinisches Forschungsgebiet immer mehr an Bedeutung, so auch in der Hypertensiologie. Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz, der sich intensiv mit diesem Thema beschäftigt, gab im Rahmen der 21. Hochdruckakademie in Wien einen Überblick über den aktuellen Wissensstand zur Chronotherapie in der Hypertensiologie und die therapeutischen Implikationen.

### Zeitumstellung und Myokardinfarktisiko

Sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz unterliegen einer zirkadianen Rhythmik. Von großer therapeutischer Relevanz sind der ausgeprägte morgendliche Blutdruckanstieg und der Blutdruckhöchstwert am Abend. „Nach meinen Erfahrungen mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung gibt es um ca. 06:00 um die Zeit der Erwachens einen ersten, sowie am frühen Abend noch einen weiteren Peak“, berichtete Zweiker. Die Konsequenz der Blutdruckspitzen in den Morgen- und

Tab.: Ursachen für nächtliche Hypertonie
<ul style="list-style-type: none"><li>• Schlaf-Apnoe-Syndrom</li><li>• renovaskuläre/renoparenchymatöse Hypertonie</li><li>• Präeklampsie</li><li>• Hyperaldosteronismus</li><li>• Phäochromozytom</li><li>• Cushing</li></ul>
Hohes kardiovaskuläres Risiko!

Abendstunden ist das überproportional häufige Auftreten von Myokardinfarkten und Schlaganfällen sowohl morgens als auch abends<sup>1</sup>. Auch Schlaf und Blutdruck stehen in engem Zusammenhang. So zeigt die Forschung, dass Schlafdauer und Schlaftiefe das kardiovaskuläre Risiko wesentlich beeinflussen. Alleine eine Schlafverkürzung um eine Stunde, wie bei der Umstellung von der Winterzeit auf die Sommerzeit, erhöht die Myokardinfarktinzidenz, so eine Analyse der Daten des schwedischen Infarktregisters 1987–2006<sup>2</sup>. In der Woche nach der Umstellung auf die

Sommerzeit waren mehr und bei der Rückumstellung im Herbst weniger Myokardinfarkte zu verzeichnen als im jeweiligen Jahresdurchschnitt.

„Wir wissen, dass eine verringerte Schlafdauer und Durchschlafstörungen mit einem erhöhten Blutdruck assoziiert sind und dass ein auf Dauer verkürzter Schlaf auch das Risiko steigert, eine Hypertonie zu entwickeln<sup>3</sup>“, berichtete Zweiker.

### Hochrisikofaktor Non-Dipping bzw. Reverse-Dipping

Physiologischerweise sinkt der Blutdruck während der Nacht um 10–20 % unter den Tageswert („Dipping“). Bei „Non-Dippern“ macht der Unterschied weniger als 10 % aus, bei „Reverse-Dippern“ kommt es sogar zu einem nächtlichen Blutdruckanstieg. Ein deutlicher Blutdruckanstieg während der Nacht, der nicht auf veränderte Lebensgewohnheiten zurückzuführen ist, stellt einen wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Wie Zweiker betonte, korreliert kein anderer einzelner Blutdruckparameter so eng mit dem kardiovaskulären Risiko wie der nächtliche Blutdruck. Eine derzeit erst elektronisch publizierte Metaanalyse zeigt, dass in Bezug auf das zirkadiane Blutdruckprofil nur der nächtliche Blutdruck und das Non-Dipping bzw. das Verhältnis von nächtlichem Blutdruck zum Tagesblutdruck prognostischen Wert in Hinblick auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskulären Ereignisse haben, nicht aber der Blutdruck während des Tages<sup>4</sup>.

Auch „Extreme-Dipper“, also Patienten, deren Blutdruck während der Schlafphasen in der Nacht besonders stark absinkt, haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Bei ihnen sollte sowohl die abendliche Gabe eines Antihypertensivums als auch der Einsatz von Blutdrucksenkern mit 24-Stunden-Wirksamkeit vermieden werden, empfahl Zweiker. Zwar kann der physiologische zirkadiane Rhythmus auch bei essenzieller Hypertonie aufge-

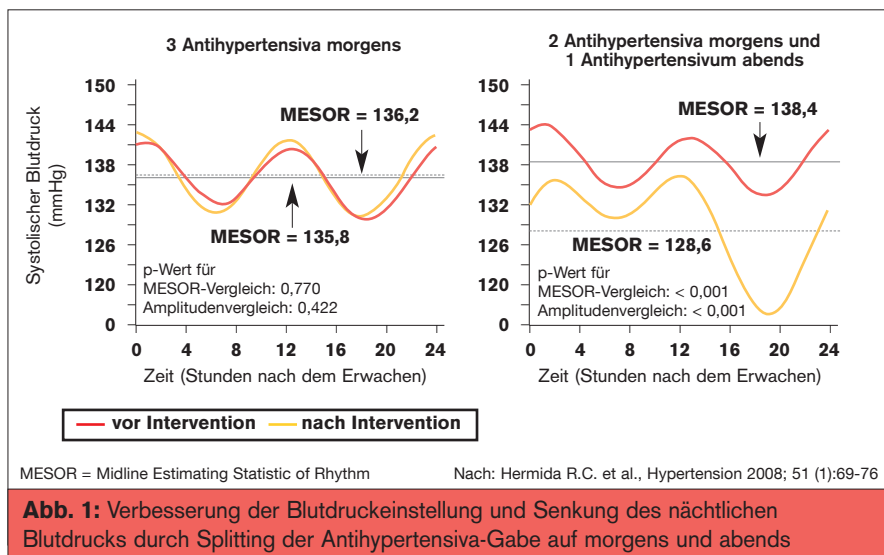


Abb. 1: Verbesserung der Blutdruckeinstellung und Senkung des nächtlichen Blutdrucks durch Splitting der Antihypertensiva-Gabe auf morgens und abends

hoben sein, in einigen Fällen liegt diesem Phänomen aber eine sekundäre Hypertonieform zugrunde. Die häufigsten Ursachen für eine nächtliche Hypertonie sind in > **Tab.** zusammengefasst.

Zweiker verwies darauf, dass bei Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom die CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure) einen ausgezeichneten Effekt auf den nächtlichen Blutdruck hat.<sup>5</sup>

### Risikofaktor „Morning Surge“

Ein relativ neuer kardiovaskulärer Risikoprädiktor ist die Höhe des als „Morning Surge“ bezeichneten morgendlichen Blutdruckanstiegs. Viele der neuen 24-Stunden-Blutdruckmessgeräte weisen diesen Wert bereits automatisch aus. Steigt der Blutdruck am Morgen um mehr als 55 mmHg im Vergleich zum nächtlichen Tiefstwert, so besteht ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. „Die Blutdrucktherapie sollte eigentlich auch beim ‚Morning Surge‘ ansetzen. Hier ergibt sich jedoch das therapeutische Problem, durch die Intervention einen ohnehin niedrigen nächtlichen Blutdruckwert noch weiter zu senken“, sagte Zweiker. Noch steht keine spezifische medikamentöse Therapie zur Verfügung, die gezielt auf die innere Uhr wirkt. Die Gabe von Melatonin hat sich aufgrund der nur sehr geringen Wirkung auf den nächtlichen Blutdruck nicht etabliert. Einen guten Effekt auf den nächtlichen Blutdruck haben eine Salzreduktion und die Gabe von Diuretika.<sup>6</sup>

### Auf die nächtliche Wirkung von Antihypertensiva achten

Bei der Wahl des Antihypertensivums zur spezifischen Chronotherapie der Hypertonie spielt die Pharmakokinetik eine entscheidende Rolle. Wie ein systematischer Review zur

Wirkung von Angiotensinrezeptorblockern (ARB) im 24-Stunden-Verlauf zeigt, beeinflussen die verschiedenen Substanzen bei morgendlicher Gabe den nächtlichen Blutdruck sehr unterschiedlich<sup>7</sup>. So senkt beispielsweise Candesartan den täglichen und nächtlichen Blutdruck in vergleichbarem Ausmaß, während beispielsweise Losartan bei morgendlicher Gabe einen deutlich geringeren Effekt auf den nächtlichen Blutdruck hat. „Losartan ist sicher zu kurz wirksam, um den nächtlichen Blutdruck bei 1-mal täglicher morgendlicher Gabe ausreichend zu senken“, sagte Zweiker.

### Zeitlich angepasste Gabe von Antihypertensiva entscheidend

Angesichts der zeitlichen Schwankungen des Blutdrucks spreche viel dafür, von der kategorischen Gabe aller Antihypertensiva am Morgen abzugehen und die antihypertensive Therapie an das individuelle zirkadiane Blutdruckprofil angepasst auf den Morgen und den Abend zu verteilen, betonte Zweiker. Diese Vorgehensweise wird durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse unterstützt. So konnten Hermida et al. bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie durch Umstellung der Gabe von 3 Antihypertensiva morgens auf 2 Medikamente morgens und 1 Medikament abends eine verbesserte Blutdruckeinstellung und eine deutliche Senkung des nächtlichen Blutdrucks erzielen.<sup>9</sup> Wie Zweiker anmerkte, erhöhe diese Veränderung zwar die Anforderung an die Compliance des Patienten, bringe aber einen klinisch relevanten Nutzen. In > **Abb. 1** ist die Auswirkung der Verlegung der Gabe eines von 3 Antihypertensiva auf den Abend auf den Verlauf des systolischen Blutdrucks dargestellt. Einen vergleichbaren Effekt hat diese Umstellung der Therapiestrategie auch auf den diastolischen Blutdruck.



**UNIV.-PROF. DR. ROBERT ZWEIKER**  
Abteilung für Kardiologie,  
Medizinische Universität  
Graz

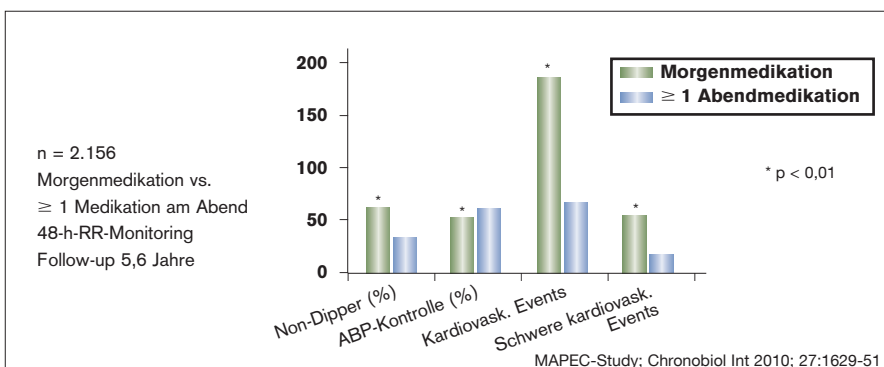
*„Durch ein Splitting der Gabe der Antihypertensiva auf den Morgen und den Abend können wir die Blutdruckeinstellung optimieren und das kardiovaskuläre Risiko senken.“*

Die rezent publizierte MAPEC-Studie (> **Abb. 2**) liefert nun einen Hinweis darauf, dass diese Intervention die kardiovaskuläre Ereignisrate entscheidend beeinflusst.<sup>9</sup> Eine Modifikation der Antihypertensiva-Gabe im Sinne der Gabe von mindestens einem Antihypertensivum abends anstelle der Gabe aller Antihypertensiva am Morgen senkte nicht nur die Zahl der Non-Dipper signifikant und verbesserte die Blutdruckkontrolle, sondern verringerte auch die Inzidenz kardiovaskulärer und schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in einem mittleren Follow-up von 5,6 Jahren signifikant.

„Wir sollten in Zukunft die Chronobiologie vermehrt in unsere Überlegungen zur antihypertensiven Therapie einbeziehen. Dazu ist es nötig, das nächtliche Blutdruckverhalten abzuklären und die Therapie in Abhängigkeit von der Höhe des nächtlichen Blutdrucks mit einer abendlichen Antihypertensiva-Gabe zu individualisieren. Basis ist die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung“, schloss Zweiker. ■

Quelle: 21. Hochdruckakademie, Wien, 23.11.2010

- 1 Manfredini R. et al., Thromb Res 1997; 88 (6):451-63
- 2 Janszky I. et al., N Engl J Med 2008; 359 (18):1966-1968
- 3 Knutson K.L. et al., Arch Intern Med 2009; 169 (11):1055-61
- 4 Hansen T.W. et al., Hypertension Nov 2010; epub ahead of print; doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900
- 5 Pepperell J.C. et al., Lancet 2002; 359 (9302):204-10
- 6 Uzu T. et al., Hypertension 1996; 28 (1):139-42
- 7 Fabia M.J. et al., J Hypertens 2007; 25 (7):1327-36
- 8 Hermida R.C. et al., Hypertension 2008; 51 (1):69-76
- 9 Hermida R.C. et al., Chronobiol Int 2010; 27 (8):1629-51



**Abb. 2:** Chronotherapie und Prognose

# 3-fache Power gegen Hypertonie!

Stärke, Ausdauer **PLUS** Verträglichkeit.



Grüne Box, Kassenfrei mit EMO, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden. Fachliteraturinformation siehe Seite 17