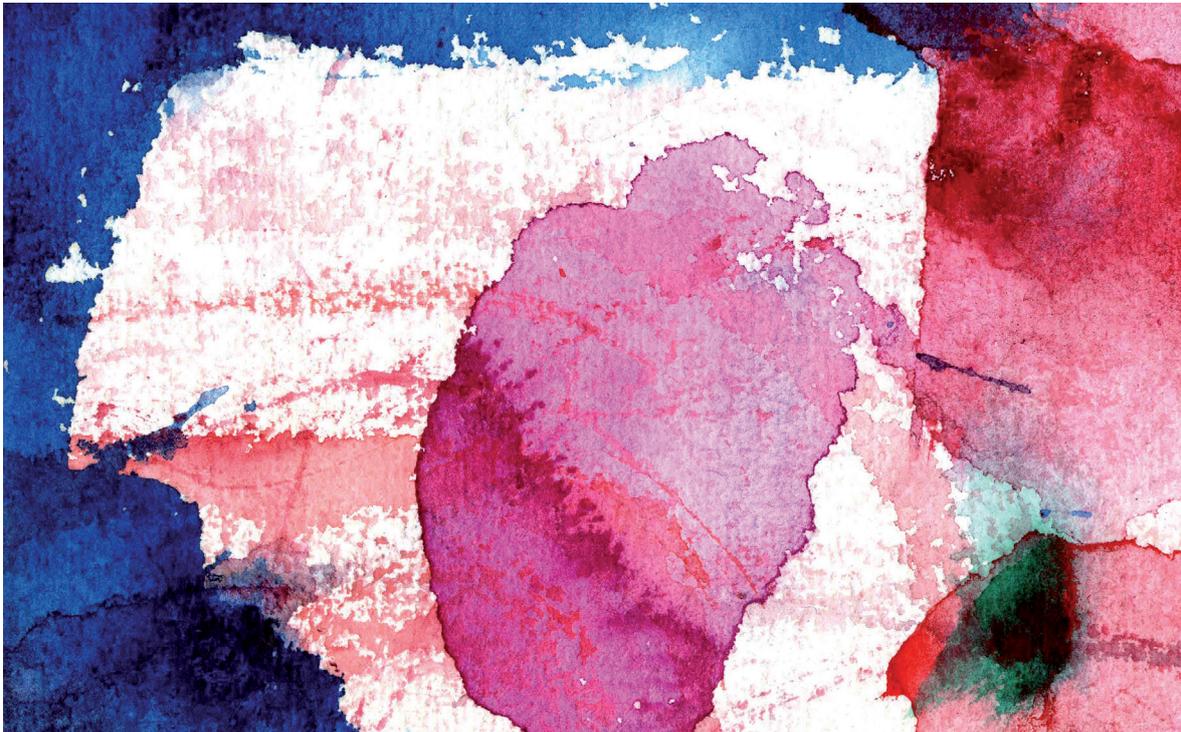


„Hypertonie und Niere“

Samstag, 17. September 2011
Loisium



Faculty

Prim. Univ.-Prof. Dr. Herbert Frank

Abteilung für Innere Medizin
Landeskrinikum Tulln

Univ.-Lekt. OA Dr. Andreas Hallas

Abteilung für Innere Medizin
Landeskrinikum Tulln

o. Univ.-Prof. Dr. W. H. Hörl

Universitätskrinik für Innere Medizin III
AKH Wien

Ass. Dr. Thomas Lambert

Abteilung für Innere Medizin I
AKH Linz

Univ.-Prof. Dr. Dieter Magometschnigg

Institut für Hypertonie, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer

Abteilung für Nephrologie
Krankenhaus der Elisabethinnen, Linz

Programm

Vorsitz: H. Frank, W. H. Hörl

09:00 - 09:25 H. Frank, Tulln
**Von der arteriellen Hypertonie zum
Endorganschaden**

09:35 - 10:00 A. Hallas, Tulln
**Unterschiede und Effektivität von
RAAS Hemmer**

10:10 - 10:35 R. Oberbauer, Linz
Renovaskulär bedingte Hypertonie

Pause

11:00 - 11:25 D. Magometschnigg, Wien
**Offene Therapien vs. Fixkombinationen –
Compliance vs. Effizienz**

11:35 - 12:00 W. H. Hörl, Wien
**Kurative Therapie bei schwerer arterieller
Hypertonie - Grundlagen der perkutanen
renalen Denervation (PRT)**

12:10 - 12:35 Th. Lambert, Linz
**Erste klinische Ergebnisse der perkutanen
renalen Denervation in Österreich**

Von der arteriellen Hypertonie zum Endorganschaden

Herbert Frank

Eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks führt auf Grund der hämodynamischen Druckbelastung zu Organschädigungen. Die frühe Erkennung von hypertensiven Endorganschäden bietet den unschätzbaren Vorteil, durch eine adäquate Therapie die Progression der Schäden zu verlangsamen, zu verhindern oder gar zurückzubilden, sofern die Organschäden in einem noch reversiblen Stadium sind. Damit ist die Diagnostik hypertensiver Endorganschäden von entscheidender Bedeutung.

Neben der erhöhten Druckbelastung wurden eine Vielzahl von pathogenetisch relevanter Faktoren identifiziert, die unabhängig von der Druckbelastung den Schweregrad der hypertensiven Endorganschäden beeinflussen. Zu nennen sind hier das sympathische Nervensystem, das Renin-Angiotensin-System, die Mineralkortikoidrezeptor-Stimulation sowie metabolische und inflammatorische Faktoren. Übergewicht und hoher Kochsalzkonsum sind Faktoren, die ebenfalls blutdruckunabhängig den Schweregrad der hypertensiven Endorganschäden bestimmen. Die Bedeutung nicht-hämodynamischer Faktoren lässt sich auch daran erkennen, daß bei gleicher Blutdrucksenkung die Beeinflussung früher hypertensiver Endorganschäden unterschiedlich ist, abhängig davon, welches Antihypertensivum eingesetzt wurde.

Die **hypertensive Vaskulopathie** ist gekennzeichnet durch eine endotheliale Dysfunktion und Remodelling der kleinen und großen Arterien. Dies führt zu einer verminderten Dilatationsfähigkeit der Widerstandsgefäße, die sich unter anderem klinisch in Angina-pectoris-Beschwerden in Folge vermindelter Koronarreserve äußert, zu Plaquebildungen und letztlich Stenosen und Aneurysmata, vor allem in der Aorta. Die hypertensive generalisierte Vaskulopathie der großen Gefäße läßt sich nichtinvasiv mit der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index, der Pulswellengeschwindigkeit und der Pulswellenanalyse erfassen.

Der Begriff **hypertensive Herzerkrankung** umfaßt eine Vielzahl von funktionellen und strukturellen Änderungen des Herzens. Im Mittelpunkt steht die links-ventrikuläre Hypertrophie. Die hypertensive Herzerkrankung ist klinisch meist stumm, äußert sich aber in fortgeschrittenem Stadium als Angina-pectoris-Beschwerden, Dyspnoe und Rhythmusstörungen. Diese Symptomatik lässt sich auf verminderte Koronarreserve, eingeschränkte systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels, Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien zurückführen. Bei den Symptomen einer Angina pectoris muss daher neben der koronaren Herzerkrankung an eine hypertensive Herzerkrankung gedacht werden. Bereits im frühen Stadium kann eine Relaxationsstörung bestehen, später kommt es zu einer Compliance-Störung des linken Ventrikels und letztlich zur diastolischen Dysfunktion.

Die **hypertensive Nephropathie** führt oft nach 15 bis 20 Jahren zu einer chronischen Niereninsuffizienz; dies verläuft meist stumm und ohne klinische Symptome. Eine hypertensive Nephropathie kann man an frühen Zeichen, wie dem Auftreten einer geringen Albuminurie und einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) erkennen. In einer rezenter Untersuchung wurde gezeigt, dass die Messung der Albuminurie und der GFR als renale Parameter für hypertensive Endorganschäden eine signifikante Änderung in der Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos zur Folge hatte.

Die arterielle Hypertonie ist bei den **cerebrovaskulären Schädigungen** der wichtigste Risikofaktor. Lakunäre Infarkte, Mikroblutungen sowie fokale oder diffuse Läsionen der weißen Substanz sind frühe hypertensive mikroangiopathische Komplikationen. Die Entwicklung einer vaskulären Demenz ist oft ebenfalls auf eine unbehandelte oder unzureichend behandelte Hypertonie zurückzuführen.

Unterschiede und Effektivität von RAAS Hemmer

Andreas Hallas

Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) für die Regulation des Herz-Kreislauf-Systems ist Jahren bekannt; es nimmt in der Pathophysiologie der kardiovaskulären Erkrankungen eine zentrale Rolle ein. Entsprechend wichtig ist die Inhibition der Aktivität des RAAS im Rahmen der Therapie.

I) Die erste Substanzklasse, die klinisch für die Hemmung des RAAS eingesetzt wurde, waren die ACE-Hemmer, die das Angiotensin-Converting Enzym (ACE) hemmen, welches für die Umwandlung des biologisch nicht aktiven Angiotensin I in das biologisch aktive Angiotensin II (AT-II) verantwortlich zeichnet.

AT-II, die wichtigste Substanz des RAAS, wird aber auch über andere Wege gebildet, so dass mit ACE-Hemmern nie eine vollständige Hemmung der AT-II-Produktion erreicht werden kann. ACE ist außerdem auch für den Abbau von Bradykinin verantwortlich, welches daher bei der Gabe von ACE-Hemmern weniger rasch abgebaut wird. Diese Wirkung stellt einen großen Unterschied zu den AT-II-Blockern dar. Die höheren Bradykininspiegel sind für einige der typischen ACE-Hemmernebenwirkungen verantwortlich (z.B. trockener Reizhusten und angioneurotisches Ödem).

II) Mit der Entwicklung der AT-II-Blocker hoffte man, eine Substanzgruppe gefunden zu haben, die die negativen Wirkungen des RAAS effektiver hemmt, gleichzeitig aber weniger Nebenwirkungen verursacht. AT-II-Blocker blockieren den Typ-1-Rezeptor für AT-II, der für die negativen Effekte auf das Herz-Kreislauf-System verantwortlich ist. Tatsächlich werden die ACE-Hemmer-typischen Nebenwirkungen unter AT-II-Blockern weniger häufig beobachtet. Andere Nebenwirkungen, die durch die Hemmung des AT-II verursacht werden, sind wie zu erwarten gleich häufig (z.B. Hypotonie). Neben den positiven Wirkungen der ungehemmten AT-II-Typ-2-Stimulation wie Vasodilatation, NO-Freisetzung und Schutz des Gehirns (möglicherweise auch des Herzens) bei Ischämie kommt es aber auch zu Fibrose, Hypertrophie, Hemmung der

Angiogenese und Plaqueinstabilität mit evtl Plaqueruptur.

Die Hoffnung auf eine weitere Verbesserung der klinischen Wirkung unter AT-II-Blockern hat sich bisher nicht bestätigt. Im gegenseitigen Vergleich schneiden die beiden Substanzgruppen, sofern die untersuchten Substanzen äquipotent dosiert wurden, im Wesentlichen gleich ab. Die Gründe sind nicht ganz klar und wahrscheinlich sind mehrere Ursachen dafür verantwortlich.“

Eine mögliche Ursache ist die Wirkung der höheren Bradykininspiegel durch die ACE-Hemmer. Bradykinin ist nicht nur für die Nebenwirkungen der ACE-Hemmer verantwortlich, sondern hat auch durchaus positive Effekte auf das Herz-Kreislauf-System (z.B. Blutdrucksenkung). In Einzelfällen ist es durchaus sinnvoll, ACE-Hemmer und AT-II-Blocker bei Bedarf zu kombinieren.

III) Die dritte Form der RAAS-Hemmung in Form der direkten Renininhibitoren ist in Österreich erst mit einer einzigen zugelassenen Substanz vertreten. Es hemmt selektiv das Enzym Renin und verhindert die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I. Die Spiegel von Angiotensin II und Aldosteron fallen ab. Kompensatorisch nimmt die Reninkonzentration zu, die Reninaktivität sinkt jedoch im Gegensatz zur Behandlung mit ACE-Hemmern und AT-II-Blockern. Hinsichtlich der Hypertonietherapie sind alle 3 Medikamentenklassen gut untersucht; wobei die bessere Verträglichkeit eher für die AT-II-Blocker oder den Renininhibitor, der tiefere Preis eher für die ACE-Hemmer spricht.

Bei der Auswahl der antihypertensiven Medikation sollte man ein besonderes Augenmerk auf eventuell vorhandene Co-Morbiditäten legen.

1. Bei Diabetikern ist die Hemmung des RAAS sehr wichtig. Bei Typ-2-Diabetikern sind die AT-II-Blocker (v.a. Irbesartan, Losartan), bei Typ-1-Diabetikern die ACE-Hemmer besser untersucht. In der Hemmung der Entwicklung eines Diabetes sind ACE-Hemmer und AT-II-Blocker gleichwertig. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte AVOID (Evaluation of PrOteinuria in Diabetes)-

Studie evaluierte die renoprotektive Potenz von Aliskiren bei 599 Patienten mit Hypertonie, Typ-2-Diabetes und Proteinurie, die bereits die maximale empfohlene renoprotektive Therapie mit Losartan (100mg/d) sowie ein optimales Blutdruckmanagement erhielten.

2. Sowohl bei ACEI als auch ARBs konnte ein nephroprotektiver Effekt gezeigt werden, welcher nicht nur für Diabetiker gilt. Auch wenn sich bei Therapiebeginn ein Anstieg des Serum-Kreatinins zeigt, schützt die RAAS-Hemmung langfristig die Nierenfunktion, weil der glomeruläre Filtrationsdruck zwar reduziert, die Durchblutung der Nieren aber verbessert wird. Die initiale Senkung der glomerulären Filtrationsrate ist prädiktiv dafür, dass sich die Nierenfunktion dann nicht mehr verschlechtert. Bei Absetzen des Medikaments steigt die GFR fast wieder auf die ursprünglichen Werte an.

3. In der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit haben Perindopril (EUROPA) und Ramipril (HOPE) einen Benefit gezeigt. Möglicherweise bestehen diesbezüglich Unterschiede zwischen den einzelnen ACE-Hemmern. Hier besteht ein wesentlicher Unterschied zu den AT-II-Blockern, für die es hinsichtlich der Sekundärprävention der KHK noch keine Daten und daher auch keine Empfehlung gibt.“

4. Im Bereich von Gefäßremodelling, Fibrose, Hypertrophie und Herzinsuffizienz steht das RAAS am Beginn der Kaskade, so dass ein früher Einsatz mit einem ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten sinnvoll erscheint. Bezüglich der Regression der linksventrikulären Muskelmasse und der Reduktion des Blutdruckes haben sich ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten als gleichwertig erwiesen.

5. Bei ACEI und ARBs konnte gezeigt werden, dass sie die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bzw. ihre Progression positiv beeinflussen. Die ACE-Hemmer sind bei der Herzinsuffizienz sehr gut dokumentiert; als Alternative zeigten sich aber auch Candesartan und Valsartan (und beschränkt auch Losartan) als gleichwertig. Bei der ALOFT-Studie wurde der Einsatz von Aliskiren bei HI-Patienten im NYHA Stadium III-IV zusätzlich zum ACEI oder ARB untersucht. Der BNP Spiegel konnte deutlich gesenkt werden. In Bezug auf den Verlauf der klinischen Symptome sowie die echokardiographischen Befunde im Bereich von Wandstärke, Kammervolumina und linksventrikulärer Auswurfraction manifestierte sich kein Unterschied. Weiters wurden keine klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf den Blutdruck und die Herzfrequenz vermerkt. Für welchen RAAS-Hemmer man sich auch immer bei der Behandlung der Hypertonie entscheidet, man sollte jedenfalls auf Co-Morbiditäten achten und sich für eine Applikationsform entscheiden, die eine möglichst hohe Compliance/Adherence der Patienten zulässt.

Renovaskulär bedingte Hypertonie

Rainer Oberbauer

Beitrag nicht rechtzeitig eingelangt.

Offene Therapien vs. Fixkombinationen – Compliance vs. Effizienz

Dieter Magometschnigg

Beitrag nicht rechtzeitig eingelangt.

Kurative Therapie bei schwerer arterieller Hypertonie - Grundlagen der perkutanen renalen Denervation(PRT)

W. H. Hörl

Antihypertensive Therapiekonzepte sehen für hypertensive Patienten eine Lebensstiländerung mit beispielsweise Gewichts- und diätetischer Kochsalzreduktion, Stressabbau und Bewegungstherapie vor. Trotz einer additiven medikamentösen Mehrfachtherapie gelingt es bei einem Prozentsatz der Patienten mit ausgeprägter Hypertonie nicht, die Zielblutdruckwerte zu erreichen. Eine neue Therapieoption ist für Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (systolischer Blutdruck > 160 mmHg trotz 3fach antihypertensiver Therapie) die Katheter-basierte renale Sympathikusdenervation. Damit kann eine Langzeitblutdrucksenkung in der Größenordnung von 30-35/10-15 mmHg erwartet werden (1). Eine derartig lang anhaltende Blutdrucksenkung war zunächst nicht vermutet worden, da Nierenerven (zumindest im Tierexperiment) eine Tendenz zur funktionellen Reinnervation zeigen.

Bedeutend für die klinische Anwendung der renalen sympathischen Radiofrequenzablation ist die Definition von Zielgruppen hypertensiver Patienten, die vor allem von einer derartigen Therapieoption profitieren. Prädiktoren für eine effektive Blutdrucksenkung durch die Katheterablation sind offensichtlich die Blutdruckhöhe und das Ansprechen auf eine medikamentöse (zentrale) sympatholytische Therapie. Da eine effektive und lang anhaltende Blutdrucksenkung nicht nur bei Patienten mit essenzieller Hypertonie, sondern auch bei Patienten mit renoparenchymatöser Hypertonie

(z. B. Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, interstitielle Nephritis) von renoprotektiver Bedeutung ist, kann durch die renale Sympathikusdenervation auch eine Progressionsverzögerung chronischer Nierenerkrankungen erwartet werden. Eine effektive und lang anhaltende Blutdrucksenkung lässt auch eine Reduktion cerebrovaskulärer, kardiovaskulärer und peripherer Gefäßkomplikationen ebenso erwarten wie eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie. Unter vierfach antihypertensiver Therapie lässt sich nach renaler Denervation eine Blutdruckkontrolle mit zwei Antihypertensiva erwarten.

Klinisch relevant ist auch die Reduktion erhöhter Katecholaminspiegel und der Insulinresistenz durch die renale Sympathikusdenervation, so dass sich weitere Therapiefenster öffnen sollten.

Eine geringe Komplikationsrate und vertretbare Kosten lassen nach ersten ermutigenden Behandlungsergebnissen bedeutsame klinische Implikationen über die Blutdrucksenkung hinaus durch die lokale renale Sympathikusdenervation erwarten.

Literatur

1. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out of 24 months. *Hypertension* 57:911-917, 2011

Erste klinische Ergebnisse der perkutanen renalen Denervation in Österreich

Thomas Lambert

Sponsoren

(Stand bei Drucklegung)

Kwizda/Interpharm, Medtronic, Menarini, MSD, Novartis, Takeda