



Bluthochdruck und Dyslipidämie bei kardiometabolischen Patienten aus kardiologischer und diabetologischer Sicht

Autor*innen/Referent*innen:

PD Dr. med. Elke Parsi, Berlin

Dr. med. Cornelia Woitek, Würzen

Zertifizierung

Landesärztekammer Hessen

Kategorie D

2 CME-Punkte

Mit freundlicher
Unterstützung von

Einleitung

Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörung sind die häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere bei Patienten mit Übergewicht, Prädiabetes und Diabetes mellitus. Die besondere Herausforderung bei dieser Patientengruppe besteht darin, dass eine spezielle Therapieauswahl getroffen werden muss, um kardiovaskuläre Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz zu verhindern.

Dieser Beitrag beleuchtet die Therapie des Bluthochdrucks und der Dyslipidämie bei kardiometabolischen Risikopatienten sowohl aus kardiologischer als auch aus diabetologischer Sicht. Die Ausführungen basieren auf den Leitlinien der ESC zur Therapie des Bluthochdrucks [1] sowie zum Diabetes und Prädiabetes und kardiovaskulären Erkrankungen [2].

Als Zielblutdruck wird für fast alle Patientinnen und Patienten < 140 / 90 mmHg empfohlen.

Die Definition der arteriellen Hypertonie empfiehlt für die meisten Patienten ein Blutdruckziel von < 140 / 90 mmHg. Bei den Hochrisikopatienten sollte man jedoch < 120 / 80 mmHg für alle < 65-Jährigen anstreben, wenn dieses Blutdruckziel subjektiv tolerierbar ist und es dem Patienten darunter gut geht.

Ebenso ist es mit den Lipidzielen [2], deren Erreichen auch bei der Behandlung von KHK-Patienten eine Herausforderung ist. Patienten mit Diabetes mellitus gehören in die Hochrisikogruppe, deshalb sollte bei ihnen ein LDL-Wert von 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oder weniger als Zielwert angestrebt werden.

Bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko steht die Gabe von Statinen in maximal tolerierter Dosierung an erster Stelle (IA-Empfehlung). Wenn damit der Zielwert nicht erreicht wird, ist die Kombination mit Ezetimib die Empfehlung (IB). Bei Statintoleranz, die gerade in der Hochdosierung nicht selten auftritt, wird alternativ die Gabe eines PCSK9-Hemmers empfohlen. Bempedoinsäure ist in der Leitlinie von 2019 [2] noch nicht erwähnt, da sie erst 2020 durch die EMA zur Behandlung der Dyslipidämie zugelassen wurde. Ihr Einsatz ist jetzt vor den PCSK9-Hemmern empfohlen.

Medikamentöse Therapie bei arterieller Hypertonie mit Begleit- und Folgeerkrankungen

Bei der Therapie der arteriellen Hypertonie stellt die Leitlinie [1] eine Lebensstiländerung mit dem Ziel voran, die Hypertonie zu verhindern oder ihren Beginn zu verzögern, um somit kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren. Eine Lebensstiländerung zur Verhinderung der diabetischen Stoffwechsellage als auch zur Prävention einer Entwicklung von Prädiabetes zu Diabetes findet sich ebenfalls in der Diabetes-Leitlinie [2] wieder. In der medikamentösen Therapie werden RAAS-Blocker bevorzugt, da sie im Gegensatz zu Betablockern und den meisten Diuretika keine negativen Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel haben. Ist die Monotherapie mit dem RAAS-Blocker unzureichend, wird die Kombination mit einem Kalziumantagonisten oder einem Thiazid bzw. einem Thiazid-Analogon empfohlen.

Die Therapietreue der Patienten ist kritisch bei der Therapie der Hypertonie. Sie sinkt mit der Zahl der verordneten Tabletten. Die Therapieadhärenz liegt bei 3 Tabletten bei 60 %, bei 6 Tabletten sinkt sie auf 20 % [1]. Zur Verbesserung der Therapieeffektivität wird deshalb in der Leitlinie zunächst eine Zweier-Fixkombination in niedriger Dosierung empfohlen, z. B. einen RAAS-Blocker mit einem Kalziumantagonisten oder Diuretikum. Ist das Blutdruckziel noch nicht erreicht, wird der Einsatz einer Dreier-Fixkombination aus RAAS-Blocker, Kalziumantagonist plus Diuretikum empfohlen.

Ist auch unter der Dreier-Fixkombination die Einstellung des Blutdruckes noch ungenügend, kann es sich um eine resistente Hypertonie handeln. Bevor man von einer resistenten Hypertonie ausgeht, sollte man den Patienten aber nach möglichen Ursachen für den mangelnden Behandlungserfolg befragen: Nimmt er die Tabletten wie verordnet ein? Ist der abendliche Alkoholkonsum deutlich gestiegen? Liegt eine Schlafapnoe vor? Hat sich sein Kaliumspiegel reduziert und bemerkt er Herzrhythmusstörungen? Leidet er unter vermehrten Muskelkrämpfen durch Magnesiummangel? Können diese Ursachen ausgeschlossen werden, erfolgt die Eskalation mit Spironolacton oder einem anderen Diuretikum, einem Alpha- oder Betablocker.

Ein weiteres Problem der Therapie besteht in der Dauer der Medikation: Sobald der Blutdruck im Zielbereich ist, möchten viele Patienten die Einnahme beenden. Allerdings handelt es sich um eine Regulationsstörung, die eine Dauertherapie notwendig macht, bis durch Lebensstiländerungen die Risikofaktoren (Gewicht, Alkoholkonsum, Rauchen oder Bewegungsmangel) reduziert werden. Bis zur Lebensstiländerung bleibt die Therapie-Adhärenz daher ein wichtiger Aspekt. Auch Nebenwirkungen der Therapie wie Sturzdiurese, Muskelkrämpfe, Schwindelgefühl oder verstärkte Herzrhythmusstörungen können Patienten dazu bringen, die Therapie unregelmäßig fortzusetzen oder abzubrechen.

Diuretika in Mono- und Kombinationstherapie

Trotz der bekannten Nebenwirkungen sind Diuretika die häufigsten Antihypertensiva, die in Kombinations- oder Monotherapien verwendet werden. Von den Thiaziden ist vor allem Hydrochlorothiazid (HCT) zu nennen. Bendroflumethiazid, das auch zu dieser Gruppe gehört, ist in Deutschland noch wenig verbreitet – im Gegensatz zu den skandinavischen Ländern und Großbritannien, wo der Wirkstoff einen deutlich höheren Stellenwert hat.

Die Therapie-Adhärenz ist ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung der Hypertonie.

Dazu kommen Thiazid-Analoga wie Xipamid, Indapamid und Chlortalidon.

HCT ist der fast ausschließliche Kombinationspartner der RAAS-Blocker. Indapamid und Piretanid sind nur in Kombination mit einem ACE-Hemmer auf dem Markt. Eine weitere Gruppe sind die kaliumsparenden Diuretika. Man unterscheidet die aldosteron-abhängigen (Spironolacton, Eplerenon) und aldosteronunabhängigen (Amilorid und Triamteren) Vertreter. Des Weiteren sind die kaliumneutralen Diuretika-Kombinationen zu nennen.

Mit dem Einsatz von Diuretika wird eine erhöhte Natriumchlorid-Ausscheidung angestrebt. Ziel sollte aber gleichzeitig auch eine neutrale Kalium- und Magnesiumbilanz sein. Das lässt sich nur durch den Einsatz einer kaliumneutralen Fixkombination erreichen.

Angestrebtes Therapieziel: **Neutrale Kalium- und Magnesiumbilanz trotz erhöhter NaCl-Ausscheidung**

Erreichbar nur mit **Fixkombination** aus **kaliumsparendem Wirkstoff** und **nebenwirkungsarmem Thiazid**:

- **Bendroflumethiazid 2,5 mg / Amilorid 5 mg**
- Amilorid 5 mg / HCT 50 mg
- Triamteren 40 mg / Furosemid 50 mg
- Triamteren 20 mg / Bemetizid 10 mg

Abbildung 1

Wegen seines sehr gutes Wirkungsprofils ist hierbei die Fixkombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid hervorzuheben, die schon lange am Markt ist. In einer vergleichenden Metaanalyse überschreitet Bendroflumethiazid die Messlatte einer Blutdrucksenkung um 10 mmHg bereits bei einer Dosierung von 1,25 Milligramm während man bei HCT dafür 25 Milligramm braucht. Bendroflumethiazid hat also eine etwa 20-fach stärkere Dosis-Wirkungsbeziehung, d.h. es ist circa 20-mal potenter als HCT und verursacht bei gleichem blutdrucksenkendem Effekt eine wesentlich geringere Wirkstoffbelastung in Bezug auf die Stoffwechselfparameter [3].

Bendroflumethiazid ca. 20-mal potenter als HCT, daher geringe Wirkstoffbelastung bezüglich Stoffwechsel

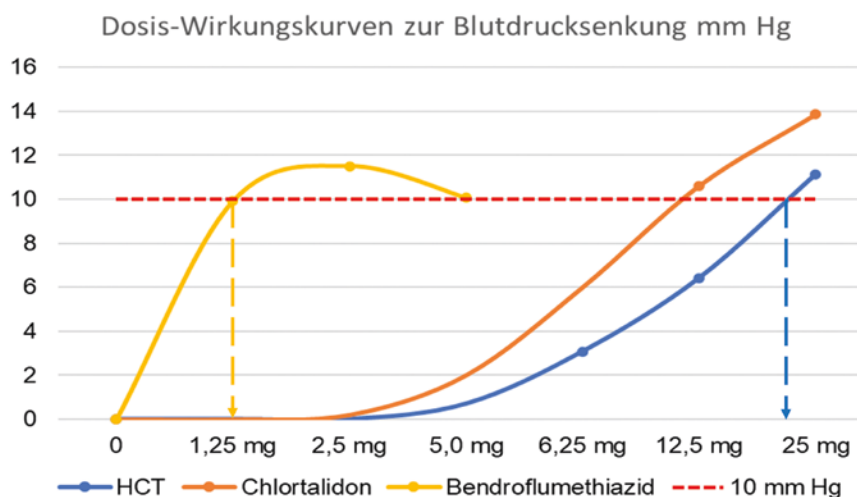


Abbildung 2: modifiziert nach [3] Peterzan et al. 2012

Nebenwirkungen von Diuretika sind u. a. Rebound-Effekt, Auslösung eines latenten Diabetes, Hyperurikämie und Elektrolytstörungen.

Beim Einsatz von Diuretika sehen wir klinische und metabolische Folgen, welche die Adhärenz der Patienten beeinflussen können. Bei den Nebenwirkungen zu nennen sind vor allem die Elektrolytabweichungen: Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie sowie Stoffwechseleränderungen, wie das Auftreten von Hyperurikämie, Hyperglykämie oder die Manifestation eines Diabetes mellitus. Bei vorbelasteten Patienten können auch Gichtanfälle ausgelöst werden.

Bei den Schleifendiuretika steht ein Volumenmangel für die möglicherweise reduzierte Adhärenz im Vordergrund. Wenn der Patient wegen der Sturzdiurese das Medikament nicht regelmäßig nimmt, setzt ein Rebound-Effekt ein. Die Körperwassereinlagerung nimmt wieder zu. Bei isoliert verabreichten kaliumsparenden Diuretika treten Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie (verstärkt durch die kombinierte Gabe mit einem ACE-Hemmer) sowie bei aldosteronabhängigen Kaliumspargern auch eine schmerzhafte Gynäkomastie beim Mann auf, was in beiden Fällen eine Therapieänderung erforderlich macht. Ebenfalls zu beachten ist ein Anstieg der Nierenwerte, besonders bei älteren Patienten, Diabetikern und bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr.

Nebenwirkungen der Diuretika

Diuretikaklasse	Nebenwirkungen
Thiazide	<ol style="list-style-type: none"> 1. Allergische Reaktionen (Sulfonamidabkömmlinge) 2. Elektrolytabweichungen (Hypokaliämie, -natriämie, -magnesiämie) 3. Hyperglykämie/Diabetesauslöser 4. Hyperurikämie/Gicht 5. Alkalose
Schleifendiuretika	<ol style="list-style-type: none"> 1. Allergische Reaktionen 2. Elektrolytabweichungen (Hypokaliämie, -magnesiämie) 3. Volumenmangel – rebound-Effekt 4. Alkalose
Kaliumsparer	<ol style="list-style-type: none"> 1. Allergische Reaktionen 2. Elektrolytabweichungen (Hyperkaliämie) 3. Gynäkomastie (Spironolacton) 4. Azidose 5. Anstieg von Harnstoff und Kreatinin

Quelle: Ellison DH: Clinical pharmacology in diuretic use. Clin J Am Soc Nephrol (2019); 14: 1248-1257

Abbildung 3

Eine weitere Nebenwirkung der Thiazide und Schleifendiuretika ist ein Kalium- und Magnesiumverlust. Dadurch kommt es neben Muskelkrämpfen zum Auftreten bzw. zur Zunahme von Herzrhythmusstörungen. Die EKG-Verlaufsbeurteilung ist zur Erfassung der Kaliumsenkung hilfreich. Man findet eine Abflachung bzw. eine Inversion der T-Welle, ST-Strecken-Senkungen, erhöhte und breite biphasische U-Wellen. Die P-Welle ist erhöht, das PQ-intervall kann verlängert sein [4].

Klinische Folgen der Diuretikagabe

- **Anstieg der Nierenwerte** bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr
- Durch **Kaliumausscheidung** kommt es zu Entstehen/Zunahme von Herzrhythmusstörungen (z.B. Herzfrequenzzunahme, SVES, VES)
- **Hyperkaliämie** bei Kombination von Aldosteron-Antagonisten mit ACE-Hemmern/ARB möglich (AV-Block I.-III. Grades)
- **Hyperkalzämie** bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziden, Calcium oder Vitamin D
- Schleifendiuretika und Thiazide - **insbesondere HCT** - können die **Antidiabetika-Wirkung** abschwächen

Abbildung 4

Die Hyperkalzämie zeigt anfangs keine sicheren klinischen Symptome. Im Zusammenhang mit der Grunderkrankung (z. B. Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus) oder bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziden mit Kalzium oder / und Vitamin D ist aber daran zu denken. Eine Hilfe bei der Beurteilung ist auch hier der Verlauf des EKG, das einen Rückgang der Herzfrequenz, PQ-Verlängerungen (AV-Block I. bis III. Grades), Zunahme der QRS-Dauer, QT-Verlängerung sowie T-Wellen-Überhöhung zeigt [4].

Therapie von Bluthochdruck und Dyslipidämie aus diabetologischer Sicht

Bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte wegen der metabolischen Folgen kein HCT in der Langzeittherapie verordnet werden. Darunter kann es zur Abschwächung der Antidiabetika-Wirkung und damit zu einem negativen Einfluss auf den Zuckerstoffwechsel kommen. Regelmäßige Laborkontrollen sollten aus diesem Grunde auch unter der Therapie mit Schleifendiuretika vorgenommen werden.

Bei der großen Gruppe der adipösen Patienten besteht unter HCT die Gefahr der Diabetes-mellitus-Manifestation, zudem kann es zu Gichtanfällen durch die Harnsäureerhöhung kommen. Auch hier ist die Fixkombination aus Bendroflumethiazid und dem Kaliumsparer Amilorid eine gute Alternative, da sie aufgrund der wesentlich geringeren Wirkstoffbelastung und des ausgeglichenen Elektrolythaushalts blutzuckerneutral ist, keine Hyperkaliämie, keine Hyperurikämie und keine Erhöhung des LDL- oder Triglycerid-Spiegels verursacht.

Bei metabolisch-vaskulären Risikopatienten geht es aus diabetologischer Sicht vor allem um die Insulinresistenz. Hausärzten fällt dabei die Rolle des Risikomanagers zu. In der Hausarztpraxis finden sich vielfach Patienten mit einer reduzierten physischen Aktivität. Diese Patienten leiden an Hypertonie, endothelialer Dysfunktion, Arteriosklerose, Dyslipidämie und Hyperglykämie. Schlafapnoe gehört häufig auch dazu. All das wird durch Über- und Fehlernährung sowie durch den sozialökonomischen Status beeinflusst [5].

Bei Diabetes mellitus sollte wegen der metabolischen Folgen kein HCT in der Langzeittherapie verordnet werden.

Komplikationen des Bluthochdrucks (des Diabetes mellitus Typ 2, der Adipositas, ...)

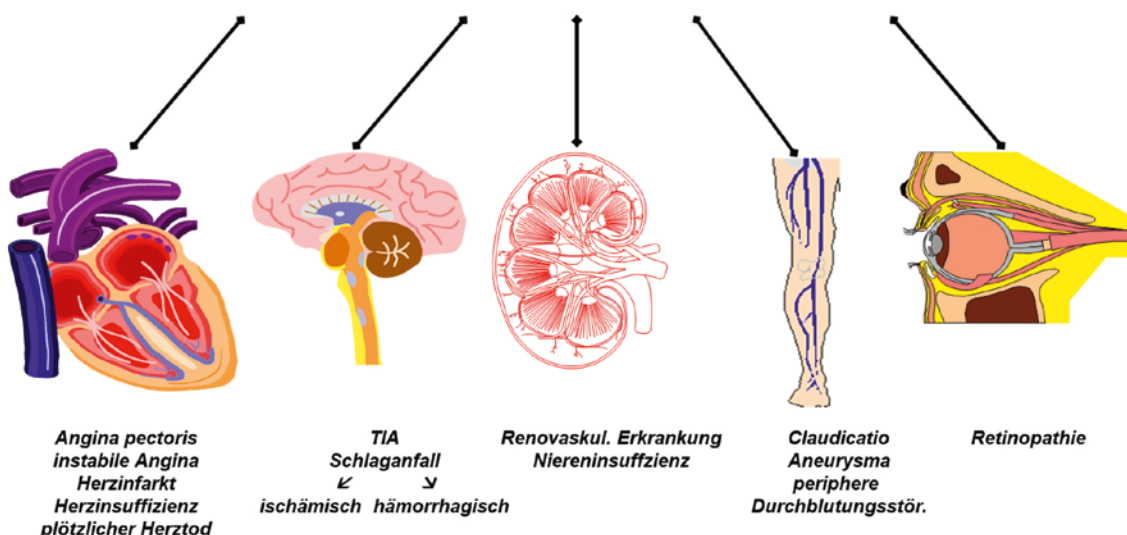


Abbildung 5

Die Komplikationen durch Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2 oder Adipositas sind dabei vergleichbar. Solche Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz, Durchblutungsstörung und Erblindung. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat die wichtigsten Punkte in einer Leitlinie zusammengefasst [6]: Wie alt ist der Patient? Welche Stoffwechselwerte hat er? Welche Laborparameter weichen ab?

Manche Berufsgruppen sind statistisch gesehen einem höheren Risiko ausgesetzt als andere. Zu achten gilt es demnach besonders auf Berufskraftfahrer, Fabrikarbeiter

und Reinigungskräfte. Patienten mit einem geringen Bildungsniveau und schlechter Bezahlung haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. Es ist leider unstrittig, dass der sozioökonomische Status eine große Rolle für unsere Patienten spielt [7].

Die Risikostratifizierung wird in Scores zusammengefasst. Gebräuchliche Algorithmen in Deutschland sind zum Beispiel der Framingham-Risiko-Score und der PROCAM-Score der Assmann-Stiftung. Der ESC-Score2 erlaubt eine bessere Differenzierung nach länderspezifischem Risiko und Alter. Dabei gehört Deutschland zu den Ländern mit moderatem Risiko, es ist kein Low-Risk-Land.

Es sind also verschiedene Scores im Einsatz, die das Risiko der Patienten, Komplikationen zu erleiden, quantifizieren [8]. Allen Scores gemeinsam sind die Risiken Alter und Geschlecht sowie der Raucherstatus. Das Gesamtrisiko lässt sich in den Tabellen an der Farbigkeit ablesen. Und um das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten abzuschätzen, fließt auch der Zielwert des LDL mit ein [9]. Das vorliegende Beispiel zeigt das 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen. Neben Alter und Geschlecht spielen Blutdruck und Cholesterin eine Rolle.

10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Krankheiten in europäischen Regionen mit niedrigem kardiovaskulären Krankheitsrisiko

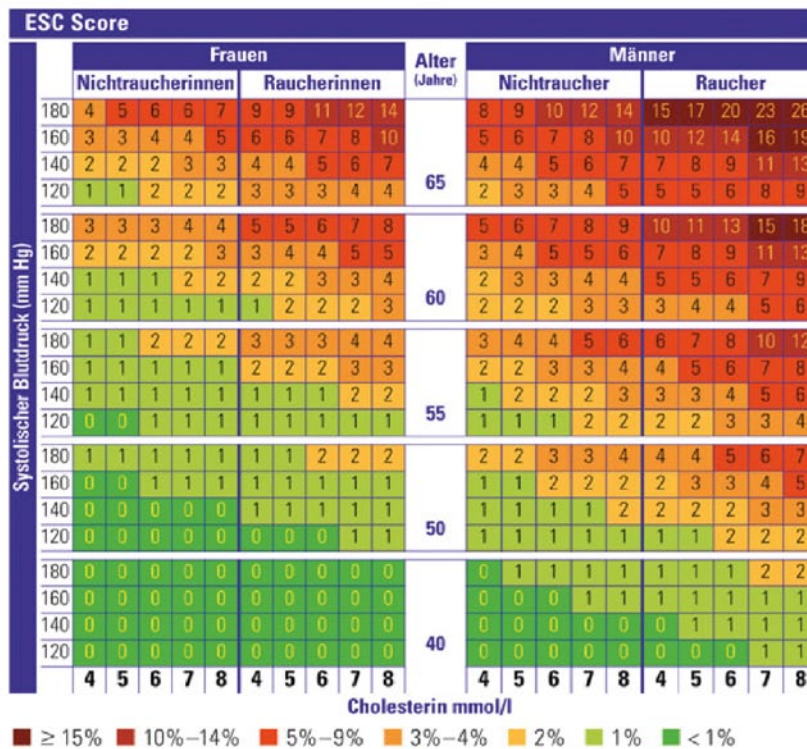


Abbildung 6: nach Perk J, De BG, Gohlke H, et al. Eur Heart J 2012, 33 (13): 1635-701

Nicht beeinflussbare Faktoren sind das Alter und die Familienanamnese. Beeinflussen können wir bei den Patienten dagegen den Raucherstatus, die Hypertonie und das Übergewicht [10]. Die Bedeutung dieser drei Parameter sollte man im Patientengespräch immer herausstellen: „Wir haben es mit Erkrankungen zu tun, die wir beeinflussen können. Wir geben Ihnen Werkzeuge an die Hand, mit denen Sie selbst etwas verändern können.“

Die Behandlungsziele ändern sich im Lauf der Zeit. Die ESC-Leitlinien sind immer vier Jahre gültig und die aktuelle Version ist von 2019. Die DDG hat die Ziele moderner formuliert, wenn sie auch nicht sehr von den ESC-Leitlinien abweichen. Dort sind Zielbereiche für HbA_{1c}, Blutdruck und Lipide definiert.

Je früher mit der glykämischen Kontrolle, der Blutdruckkontrolle und der Kontrolle der Fettstoffwechsel-Parameter begonnen wird, umso geringer ist das Risiko für Folge-Komplikationen [11, 12]. Was frühzeitig versäumt wurde, lässt sich später kaum noch korrigieren.

Es gilt zu verhindern, dass Patienten mikrovaskuläre oder makrovaskuläre Komplikationen aufgrund des Diabetes mellitus Typ 2 erleiden. Für die makrovaskulären Faktoren Schlaganfall, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz gibt es eine gute Studienlage und sehr viele Antidiabetika [13]. Man muss aber festhalten: Mikrovaskuläre Komplikationen sind für den Patienten genauso schlimm, egal ob Erblindung, Dialyse oder Fußsyndrom.

Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2

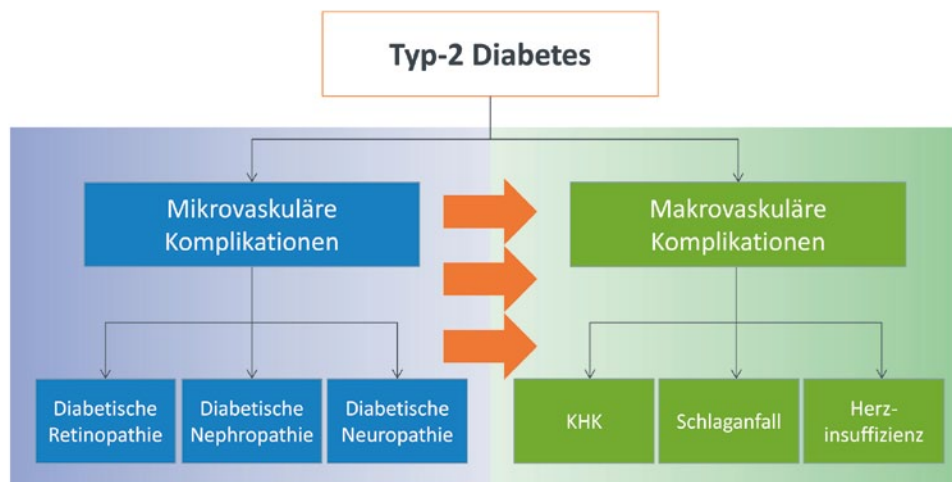


Abbildung 7

Daher ist die frühzeitige Therapie so wichtig. Bis die Diagnose final gestellt ist, können die Schäden bereits manifest sein. So haben zum Beispiel 60 % der Patienten bereits eine Folgeerkrankung, wenn durch den oralen Glukosetoleranztest, den HbA_{1c}-Wert oder den mehrfach erhöhten Nüchtern-Blutzucker die Diagnose „Diabetiker“ gestellt wird.

Das Fortschreiten der Erkrankung hängt mit der zunehmenden Insulinresistenz zusammen. Definiert ist sie als verminderte Wirkung von Insulin, Glukose aus dem Blut in die Zielgewebe zu transportieren, zum Beispiel in die Muskeln [14]. Dazu gehört aber auch die verminderte Wirkung von Insulin, Lipide im Fettgewebe zu speichern und die fehlende Hemmung der Lipolyse mit der Folge der Verfettung weiterer Organe. Die damit assoziierte Hyperinsulinämie hat negativen Einfluss auf die Verfettung der Leber, aber auch auf den Herzmuskel und auf endotheliale Funktionen. Selbst für das Krebswachstum gilt, dass Insulinresistenz einen negativen Einfluss hat.

Um zu entscheiden, ob ein Patient wirklich an einer Insulinresistenz leidet, kann man den HOMA-Index hinzuziehen. Dieser Wert für die Insulinresistenz wird aus dem Nüchtern-Insulinspiegel und dem Nüchtern-Glukose-Spiegel berechnet. Der Wert sollte im klinischen Alltag beim PCO-Syndrom, bei Zyklusstörungen und Infertilität, aber natürlich auch beim Diabetiker Typ 2 und bei Adipositas erhoben werden. Gebraucht wird nur ein Milliliter Serum. Der Test ist jedoch nicht aussagekräftig, wenn der Patient bereits Insulin oder Sulfonylharnstoffe erhält.

Um die therapeutischen Ziele zu erreichen, ist auch bei den Lipiden die Kombinationstherapie ein probates Mittel. Wie bei den Antihypertensiva und in der Diabetologie sind es Kombinationen, die dem Patienten die Adhärenz erleichtern und somit auch die Zielwerterreichung.

Neben den ESC-Leitlinien existieren in Deutschland nationale Versorgungsleitlinien (NVL): Die NVL KHK von 2022 [15] und die NVL Diabetes von 2021 [16]. Beide stellen noch einmal die Selbstverantwortung des Patienten in den Vordergrund. An erster Stelle steht bei all diesen Erkrankungen die Lebensstiländerung, weil ansonsten Risikopatienten unter lipidsenkender Therapie ihre Zielwerte nicht erreichen, genauso bei den antihypertensiven oder antidiabetischen Therapien.

Mithilfe des HOMA-Index kann eine Insulin-Resistenz diagnostiziert werden.

Antihypertensive und antidiabetische Therapie

- Viele Patienten mit sehr hohem Risiko erreichen unter **antihypertensiver** Therapie nicht ihren Therapiezielwert
- Viele Patienten mit sehr hohem Risiko erreichen unter **antidiabetischer** Therapie nicht ihren Therapiezielwert

Abbildung 8

Prävention

Es ist die ureigenste Sprechstunden-Motivation des Hausarztes zu sagen: Ich begleite meinen Patienten, ich motiviere ihn, ich nutze alle Chancen in Kenntnis seiner Anamnese, seiner Familienanamnese, seiner sozioökonomischen Situation. Es ist ein gesetzliches Ziel, die primäre, sekundäre und tertiäre Prävention zu implementieren.

Primärprävention beginnt bereits vor einer Behandlung, etwa im Rahmen des Check-up. Die Sekundärprävention betrifft dann die Früherkennung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen. Zu dieser Stufe der Prävention gehören auch die Disease-Management-Programme in ihrer Vielfalt (DMP), die schon alle eingeführt und im nächsten Jahr wahrscheinlich noch um ein DMP Adipositas ergänzt werden. Die Erklärung zur Teilnahme ist ein Vertrag, den wir mit unserem Patienten schließen und in dem wir auch gegenseitig Forderungen stellen dürfen.

Dazu gehört es, Ziele zu formulieren. Im diabetologischen Umfeld ist der Gesundheitspass Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft zu empfehlen. So können alle Beteiligten die Ziele einsehen, auch der Nephrologe und der Kardiologe. Diese Ziele werden jedes Jahr neu formuliert und die Patienten wissen: Hier können sie nachschauen, ob sie im Zielbereich sind oder nicht, ob sie alle Untersuchungen wahrgenommen oder etwas vergessen haben. Für die Adhärenz des Patienten ist das sehr wichtig.

Schulungen sind in der Schwerpunktpraxis kontinuierliche Angebote. Dazu gehört auch eine spezielle Schulung für Hypertonie mit vier Unterrichtseinheiten, in der Patienten unter anderem Hilfestellungen zur Durchführung ihrer medikamentösen Therapie erhalten. Wir sollten Patienten dabei auch auf die Informationsangebote von Fachgesellschaften, wie der Deutschen Hochdruckliga, hinweisen. Dazu gehören Tipps zur Gewichtsreduktion sowie zur Ernährungsumstellung und Lebensstiländerung als Unterstützung der medikamentösen Therapie.

Metabolische Effekte von Thiaziden

Die pathophysiologischen Vorgänge hinter den metabolischen Effekten von Thiaziden sind immer noch nicht vollständig bekannt. Wir kennen das Potenzial der Thiazide, die Stoffwechselfparameter negativ zu beeinflussen [17], wissen aber auch, dass zum Beispiel Betablocker eine noch größere Wirkung auf den Glukosestoffwechsel haben [18]. Ausgenommen ist hier Nebivolol.

Mangelnde Bewegung gilt als ein Hauptfaktor für die Entstehung der Fettleber [19]. Dazu kommt der Faktor Überernährung, insbesondere durch zu viele Kohlenhydrate. Dies führt zur Insulinresistenz mit dem erhöhten Insulinspiegel. Wenn die Speicherkapazität der Muskeln erschöpft ist, erfolgt die Einlagerung als Fett in Leber, Pankreas, Bauchraum und Herz, wo es das Auftreten von Vorhofflimmern fördert. Mit der Fettleber, als Teil des metabolischen Syndroms, erhöhen sich der Blutzucker, die Blutfette, der Blutdruck und der Insulinbedarf weiter.

Diese Auswirkungen sehen wir auch beim HCT, wobei man nochmal festhalten muss: Auslöser der Fettleber sind Überernährung und Bewegungsmangel, die durch die langfristige Zugabe von HCT jedoch weiter befeuert werden kann und damit die klinischen Auswirkungen verstärkt: Typ-2-Diabetes, Herzgefäßerkrankung, Nierenerkrankung sowie Veränderung im Knochenstoffwechsel. Obwohl HCT seit 1961 bekannt ist, hat erst 2008 eine Studie die Auswirkungen auf den Fettgehalt in der Leber im Vergleich zu Candesartan untersucht [20].

Zur Sekundärprävention zählen auch verschiedene Disease-Management-Programme.

Mangelnde Bewegung ist ein wesentlicher Faktor für die Entstehung der Fettleber.

HCT erhöht den Leberfettgehalt



- Erikson et al (2008)* konnten zeigen, dass **HCT (25 – 50 mg)** im Vergleich zu Candesartan die Insulinsensitivität reduziert und den **Leberfettgehalt** erhöht.
- Bestimmung des Leberfettgehalts: intra- und extramyozytärer Fettgehalt, subkutanes und viszerales Fettgewebe wurden mittels Proton magnetic resonance spectroscopy (Proton MRS) und MRT bestimmt.

*Erikson, J.W. et al: Hydrochlorothiazide, but not candesartan, aggravates insulin resistance and causes visceral and hepatic fat accumulation. Hypertension (2008);52:1030-37

Abbildung 9

Ursache für Auslösung / Verschlechterung des Diabetes



Damit ist die durch **HCT** weiter **beförderte Fettleber**, die bei Übergewichtigen / Adipösen auf der Basis eines

- erhöhten viszeralen Fettanteils (erhöhter Taillenumfang),
- einer geringgradigen Entzündung (hs CrP erhöht) sowie
- der Insulinresistenz beruht,

die **Ursache** für die Auslösung bzw. Verschlechterung des **Diabetes mellitus**, die Erhöhung des LDL und der Triglyceride sowie der Hyperurikämie.

Abbildung 10

Der Aspekt der Fettleber sollte in der Praxis mehr in den Vordergrund rücken. Bereits 25-30 % der Erwachsenen in den westlichen Ländern weisen eine Fettleber auf (Deutschland 25,4 %) sowie 50-75 % der Typ-2-Diabetiker und 80-90 % aller Adipösen [21, 22]. Der Taillenumfang sollte verstärkt in den Alltagsfokus rücken, da wir so das viszerale Fett abschätzen können. Nach WHO werden Männern nur 94 cm zugestanden (und nicht 102 cm) und Frauen nur 80 cm (und nicht 88 cm).

Die nicht-alkoholische Fettleber ist auch mit der Erhöhung von hochsensitiven CrP, CrP, HOMA-Index, LDL, Triglyceride und Harnsäure verbunden. Deshalb sollte man aus prognostischen und therapeutischen Gründen in der Praxis den Fettleberindex (FLI) häufiger zur Erfassung der Fettleber nutzen.

Ein anderer möglicher Mechanismus zur Entwicklung einer Hyperglykämie ist die durch die Thiazide (HCT) ausgelöste Hypokaliämie [23, 24]. Demnach kommt es in den Betazellen des Pankreas durch Herabregulierung der Insulinproduktion zum Auftreten der Hyperglykämie. Vermutlich ist das nicht der alleinige Mechanismus, sondern ein Zusammenspiel mit der Fettleber.

Hinweise für die tägliche Praxis

All diese Dinge kann man in der Ernährungsberatung verwenden: HOMA-Index, Bestimmung des Gewichts und des Bauchumfangs. Ein Bandmaß mit einem roten und grünen Bereich macht dem Patienten sehr klar, wann es wirklich rot wird. Die Botschaft an den Patienten lautet: „Hier ist Ihr Risiko, bitte versuchen Sie jetzt, das mit uns zu verbessern. Wir helfen dabei, die geeignetsten Medikamente auch richtig einzusetzen und durch eine Lebensstiländerung bessere Rahmenbedingungen zu erreichen.“

Warum Compliance-Probleme bei Diuretika-Gabe?

Je nach Diuretikum unterschiedliche Intensität

- **Sturzdiurese insbesondere bei Schleifendiuretika (Schnell auftretender Harndrang, dadurch Einschränkungen bei Mobilität und Arbeit)**
- Schwindel, Unwohlsein
- Mundtrockenheit, Durstgefühl
- **Muskelkrämpfe durch Elektrolytverschiebungen (Beine, Hände)**
- Sturzgefahr bei hypotonen Zuständen bei gebrechlichen Älteren
- **Rebound-Effekt, d. h. nach Abklingen der Wirkung wieder verstärkte Wassereinlagerung**
- Herzrhythmusstörungen ebenfalls durch Elektrolytverschiebungen

Abbildung 11

Inbesondere die Sturzdiurese ist mitverantwortlich für eine mangelhafte Compliance bei der Diuretikagabe.

Die Adhärenz-Probleme einer Diuretika-Gabe sind je nach Diuretikum unterschiedlich. Im Vordergrund steht die Sturzdiurese, insbesondere bei den Schleifendiuretika. Wenn Patienten uns mitteilen: „Ich kann dadurch nicht zum Einkaufen oder zur Arbeit gehen“, ist das problematisch. Auch Schwindel, Unwohlsein und Mundtrockenheit reduzieren die Therapietreue, nicht zu vergessen die Muskelkrämpfe in den Händen und Beinen aufgrund von Elektrolytverschiebungen, die ziemlich störend sein können. Auch Sturzgefahr (hypotone Zustände durch Volumenmangel bei älteren und gebrechlichen Patienten), Rebound-Effekt und Herzrhythmusstörungen gehören dazu.

Kaliumneutrale Diuretika-Kombinationen haben ein geringes Risiko für Elektrolytstörungen.

Eine höhere Compliance in der Diuretika-Langzeittherapie ist zu erreichen, wenn man die Thiazide mit einem kaliumsparenden Diuretikum kombiniert, z. B. mit der Kombination aus Bendroflumethiazid und Amilorid. Damit ist die Harnproduktion kontinuierlich, es tritt keine Sturzdiurese auf, kein Rebound-Effekt und keine Muskelkrämpfe. Die Blutdrucksenkung liegt im Bereich von 10-25 mmHg und diese Substanzkombination ist aufgrund der ca. 20-fach geringeren Wirkstoffbelastung metabolisch neutral bezüglich Blutzucker, Harnsäure und Blutfetten.

Ziel: Höhere Compliance in der Langzeittherapie

Durch Gabe von **kaliumneutralen Diuretika-Kombinationen**, z. B. **Bendroflumethiazid plus Amilorid**:

- **Kontinuierliche Harnproduktion**
- **Keine Sturzdiurese**
- **Kein Rebound-Effekt**
- **Keine Muskelkrämpfe**
- **Effektive Blutdrucksenkung**
- **Metabolisch neutral (Blutzucker, Harnsäure, Blutfette)**

Abbildung 12

Zur besseren Einschätzung der Adhärenz sollten sich Patienten regelmäßig wiegen und ihren Blutdruck messen. Gewicht und Blutdruck erlauben eine gute Beurteilung der Dosis, können Nebenwirkungen verhindern und dokumentieren einen möglichen Rebound-Effekt. Eine solche Gewichtszunahme gibt den Hinweis, dass die Tabletteneinnahme nicht entsprechend Verordnung durchgeführt wurde – und damit keine „therapieresistente“ Hypertonie vorliegt.

Wenn wir von Lebensstiländerungen sprechen, müssen wir das für die Patienten auch konkretisieren: Dazu gehören die Salzrestriktion, die Alkoholeinschränkung, die Einstellung des Rauchens, die Ernährungsumstellung und gegebenenfalls die Gewichtsreduktion. „Sport“ hört sich für Patienten oft schwierig an, deshalb sprechen wir besser von Bewegung.

Hinweis für die tägliche Praxis



- Bei jeder Diuretika-Therapie sollte eine **tägliche Gewichtskontrolle** und **Blutdruckmessung** erfolgen.
- **Vorteil:**
 - Gute Beurteilung der verordneten Dosierung
 - Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypotonie, Sturzneigung, etc.)
 - Nachweis **Rebound-Effekt** – d. h. nach Abklingen der Wirkung wieder verstärkte Wassereinlagerung bei Gabe von Schleifendiuretika (Gewichtszunahme!)

Abbildung 13

Die Ernährungsumstellung ist am schwierigsten zu vermitteln. Letztlich geht es darum, seit Jahrzehnten bekannte Empfehlungen in die tägliche Ernährung zu übernehmen [25], wie zum Beispiel die DASH-Diät mit mehr Gemüse, Obst, Milchprodukten, Fisch, Salzreduktion und weniger Kohlenhydraten. 40 Energieprozent sollen als Eiweiß aufgenommen werden und je 30 Energieprozent als pflanzliche Fette und Kohlenhydrate.

Wer es schafft, seine Kalorienzufuhr um 200 bis 300 Kcal pro Tag zu reduzieren, kann den Blutzuckerspiegel und das Gewicht positiv beeinflussen. Und je Kilogramm Gewichtsreduktion kann man den Blutdruck 2 mmHg systolisch senken. Hier gilt: Je mehr Gewicht reduziert wird, umso deutlicher ist die Blutdrucksenkung. Gewichtsreduktion ist die einfachste und effektivste Möglichkeit, sowohl den Diabetes als auch den Blutdruck in den Griff zu bekommen.

Unser ärztliches Bemühen sollte schon im Vorfeld sein, auch Patienten mit normalem Körpergewicht darauf hinzuweisen: „Bitte bleiben Sie in dieser Gewichtsklasse, dann bleiben auch Ihr Blutdruck und Ihr Blutzucker normal.“ Ebenso lässt sich durch Bewegung und Sport eine gute Blutdrucksenkung erreichen, wobei die Summe der Maßnahmen letztlich das Entscheidende ist.

Zum Schluss noch ein Hinweis an alle Kolleginnen und Kollegen: Eine amerikanische Studie hat das Lebensstilverhalten von Ärzten untersucht und herausgefunden: Leider ist es auch nicht viel besser als in der Gesamtbevölkerung. Denken Sie daher – auch in Ihrem eigenen gesundheitlichen Interesse – an Ihre Vorbildfunktion für all die empfohlenen Maßnahmen, denn das ist für Patienten ein wesentlicher Motivationsfaktor.

Die DASH-Diät empfiehlt eine tägliche Energiezufuhr in Form von 40 % Eiweiß, 30 % Kohlenhydrate und 30 % Fett.

Literatur

1. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Europ. Heart J* 2018; 39: 3021-3104
2. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with EASD. *Europ Heart J* 2019; 40: 1-69
3. Peterzan MA et al. *Hypertension* 2012; 59: 1104-1109
4. Parsi RA, Parsi E. *Kardiologie Angiologie, Urban & Fischer, München-Jena, 2001*
5. Scholz GH, Hanefeld M. *Visc Med* 2016; 32: 319-326
6. Landgraf R et al. *Diabetol Stoffw* 2020; 15 / Suppl 1): S65-S92
7. Carlsson S et al. *Diabetologia* 2020; 63: 95-103
8. SCORE2-OP working group. *Eur Heart J* 2021; 42: 2455-2467
9. Mach F et al. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188
10. Mahley RW et al. In: Brunton L. Goodman & Gimans *Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed. 2006; 933-966
11. Del Prato S et al. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1345-1355
12. Stratton IM et al. *BMJ* 2000, 321: 405-412
13. Grobbee DE. *Metabolism* 2003; 52 (8 Suppl 1): 24-28
14. Eckel RH et al. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428
15. Nationale Versorgungsleitlinie KHK, Version 6 2022
16. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes, Version 2 2021
17. Ellison DH et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1248-1257
18. Elliott WJ, Meyer PM. *Lancet* 2007; 369: 201-207
19. Worm NJ et al. *Ernährung Med* 2016; 31: 67-72
20. Erikson JW et al. *Hypertension* 2008; 52: 1030-1037
21. Riazi K et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 851-861
22. Roeb E et al. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 1346-1421
23. Zillich AJ et al. *Hypertension* 2006; 48: 219-224
24. Carter BL et al. *Hypertension* 2008; 52: 30-36
25. Appel LJ et al. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124

Bildquellen

Titel: © AnnaStills – iStockphoto.com

Impressum

Bluthochdruck und Dyslipidämie bei kardiometabolischen Patienten aus kardiologischer und diabetologischer Sicht

Autor*innen/Referent*innen

PD Dr. med. Elke Parsi
Suermondtstraße 13
13053 Berlin

Dr. med. Cornelia Woitek
Schweizergartenstraße 2a
04808 Wurzen

Review

PD Dr. med. Roland Klingenberg, Frankfurt am Main
Dr. med. Gabriele Angres-Wiegers, Neckargemünd

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion, Veranstalter und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
redaktion@arztcme.de
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

Transparenzinformation arztCME

Die Inhalte dieser Veranstaltung werden produkt- und dienstleistungsneutral gestaltet. Wir bestätigen, dass die wissenschaftliche Leitung und die Autoren potenzielle Interessenkonflikte gegenüber den Teilnehmern offenlegen.

Die beiden Referentinnen haben bezüglich möglicher Interessenskonflikte folgende Angaben gemacht.

Dr. med. Cornelia Woitek: Zusammenarbeit mit folgenden Firmen: Abbott, AstraZeneca, Ascensia, Boehringer, Ciesi, Daiichi, Hartmann, HENNIG Arzneimittel, Johnson & Johnson, Lilly, MSD Sharp & Dohme, NovoNordisk, Roche GmbH, Santis GmbH, Sanofi Aventis Deutschland; Ehrenamtliche Tätigkeit: sächsische Landesärztekammer, Vertreterversammlung der KV Sachsen, Altershilfverein Altmuldental, Standortinitiative, Gnadenhof Lossa.

PD Dr. med. Elke Parsi: Es wurden keine möglichen Interessenskonflikte angegeben.

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 2450 EUR durch HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG unterstützt*. Die Gesamtaufwendungen der Fortbildung in diesem Zeitraum belaufen sich auf 2450 EUR. Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf www.arztCME.de online verfügbar. Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welcher Zielblutdruck wird für fast alle Patienten empfohlen?

- a. < 130 / 80 mmHg
 - b. < 135 / 85 mmHg
 - c. < 140 / 90 mmHg
 - d. < 150 / 90 mmHg
 - e. < 160 / 95 mmHg
-

2. Welche Aussage trifft zu? Die Dosis-Wirkungsbeziehung von Bendroflumethiazid gegenüber Hydrochlorothiazid (HCT) ist ...

- a. Gleich hoch
 - b. Ca. doppelt so hoch
 - c. Ca. 4-mal so hoch
 - d. Ca. 10-mal so hoch
 - e. Ca. 20-mal so hoch
-

3. Welche Aussage zu Hydrochlorothiazid (HCT) in der Langzeittherapie ist FALSCH?

- a. Der blutdrucksenkende Effekt von HCT ist dosisabhängig.
 - b. HCT kann die Antidiabetikawirkung abschwächen.
 - c. HCT senkt langfristig den HbA_{1c}.
 - d. HCT erhöht bei Adipositas die Gefahr der Diabetes-Manifestation.
 - e. HCT steigert durch Harnsäureerhöhung das Risiko für Gicht.
-

4. Welchen Vorteil haben kaliumneutrale Diuretika-Kombinationen?

- a. Geringes Risiko für Elektrolytstörungen
 - b. Eignung zur intravenösen Therapie
 - c. Verringerung der Harnproduktion
 - d. Kurze, intensive Wirkung
 - e. Erhöhung der Blutzuckerwerte
-

5. Von welchem Wirkstoff ist bekannt, dass er die Insulinsensitivität reduziert und den Leberfettgehalt erhöht?

- a. Rosuvastatin
 - b. Candesartan
 - c. Spironolacton
 - d. Hydrochlorothiazid
 - e. Bendroflumethiazid
-

6. Bei Diuretika-Gabe muss mit Nebenwirkungen gerechnet werden? Welche Nebenwirkung ist für diese Substanzgruppe NICHT beschrieben?

- a. Rebound-Effekt
 - b. Auslösung eines latenten Diabetes
 - c. Hypoglykämie
 - d. Entstehung von Hyperurikämie
 - e. Elektrolytstörungen
-

7. Ein nicht ausreichend eingestellter Diabetes mellitus Typ 2 kann zu vielen Folgeerkrankungen führen. Welche gehört NICHT dazu?

- a. Retinopathie
 - b. Nephropathie
 - c. KHK
 - d. Herzinsuffizienz
 - e. Mukoviszidose
-

8. Was ist für Patienten der Hauptgrund für eine mangelhafte Compliance bei der Gabe von Diuretika?

- a. Harnverhalt
 - b. Harninkontinenz
 - c. Sturzdiurese
 - d. Hyperthermie
 - e. Hautirritationen
-

9. Was sollte unter Diuretika-Therapie anfangs täglich kontrolliert werden?

- a. Blutdruck
 - b. Gewicht
 - c. Blutzucker
 - d. Blutdruck und Gewicht
 - e. Blutdruck und Blutzucker
-

10. Die Ernährungsumstellung unterstützt die medikamentöse Therapie der Hypertonie. Die DASH-Diät empfiehlt folgenden Energiemix:

- a. 75 % Eiweiß, 15 % Kohlenhydrate, 10 % Fett
 - b. 60 % Eiweiß, 20 % Kohlenhydrate, 20 % Fett
 - c. 40 % Eiweiß, 30 % Kohlenhydrate, 30 % Fett
 - d. 30 % Eiweiß, 50 % Kohlenhydrate, 20 % Fett
 - e. 20 % Eiweiß, 40 % Kohlenhydrate, 40 % Fett
-

Bluthochdruck und Dyslipidämie bei kardiometabolischen Patienten aus kardiologischer und diabetologischer Sicht (23011HA)

Bitte füllen Sie diesen Antwortbogen **vollständig** aus und senden ihn an die Faxnummer: **+49 (0) 180-3001783** (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer / Bearbeitungszeitraum finden Sie unter: **www.arztcme.de/bluthochdruck-dyslipidaemie**

Weitere CME-Module finden Sie unter www.arztCME.de



Antwort auf Frage	a	b	c	d	e	Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht, Angaben freiwillig)					
						1	2	3	4	5	6
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											

Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

Ich bin tätig als: niedergelassener Arzt Chefarzt
 angestellter Arzt Oberarzt
 Sonstiges Assistenzarzt

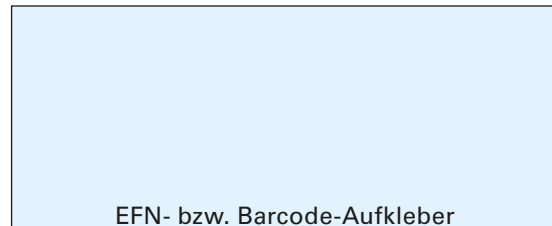
Name, Vorname, Titel

Fachgebiet

Straße, Hausnummer

Name der Klinik / Inhaber der Praxis

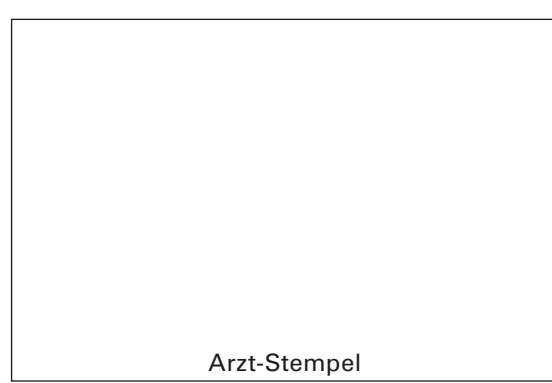
PLZ, Ort



E-Mail (freiwillig)

Ja, senden Sie mir bitte regelmäßig den kostenlosen arztCME-Newsletter über aktuelle Fortbildungsangebote zu, den ich jederzeit wieder abbestellen kann.

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.



Ort / Datum / Unterschrift

Datenschutzhinweis: Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten erfolgt DSGVO-konform. Sie erfolgt für die Bearbeitung und Auswertung der Lernerfolgskontrolle, die Zusendung der Teilnahmebescheinigung sowie zur Meldung Ihrer Fortbildungspunkte mittels EFN über den „Elektronischen Informationsverteiler“ (EIV) an die Ärztekammer. Weitere Informationen zum Datenschutz finden Sie auch in unseren Datenschutzbestimmungen unter: www.arztCME.de/datenschutzerklaerung/

arzt  CME

Zertifizierte Fortbildung