

# 1 Bluthochdruck

Olaf Rose

<b>1.1 Grundlagen</b>	<b>3</b>
1.1.1 Epidemiologie	3
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie	3
1.1.3 Risikofaktoren	4
1.1.4 Symptome und klinische Präsentation	4
<b>1.2 Diagnostik</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Therapie</b>	<b>6</b>
1.3.1 Nichtpharmakologische Maßnahmen	6
1.3.2 Pharmakotherapie	6
1.3.3 Spezielle Patientenpopulationen	9
1.3.4 Hypertensive Krise	10
1.3.5 AMTS-Hinweise	10
<b>1.4 Übersicht der Wirkstoffe</b>	<b>12</b>

## Kernaussagen

- ① Bluthochdruck ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse.
- ② Die meisten Patienten mit Bluthochdruck haben mehrere Risikofaktoren hierfür in der Anamnese.
- ③ Die Grenzwerte zur Diagnose schwanken zwischen den Fachgesellschaften und werden immer wieder angepasst.
- ④ Auch die Blutdruck-Zielwerte sind zwischen den Leitlinien uneinheitlich. In den meisten Fällen gilt ein Ziel von <140/90 als ausreichend, die US-Leitlinien gehen allerdings niedriger.
- ⑤ Die DASH-Diät gilt als eine herausragende nicht-pharmakologische Maßnahme zur Behandlung des Blutdrucks.
- ⑥ Thiazide, ACE-Hemmer/Sartane und Calciumkanalblocker werden in der Therapie bevorzugt eingesetzt, Betablocker nur bei bestimmten, vor allem kardiovaskulären Begleiterkrankungen oder Therapieresistenz. Eine Kombinationstherapie wird empfohlen.
- ⑦ Ein primärer Hyperaldosteronismus kann bei über 10 % der Hypertoniker diagnostiziert werden. Er spricht besonders gut auf Aldosteron-Antagonisten an.

Industrielländern. Bluthochdruck ist bei allen Ethnien ein starker Risikofaktor für:

- Schlaganfälle,
- koronare Herzkrankheit,
- plötzlichen Herztod,
- Herzinsuffizienz,
- Herzinfarkt,
- chronisches Nierenversagen.

Bei einem Blutdruckanstieg von 20 mmHg systolisch oder 10 mmHg diastolisch verdoppelt sich ungefähr das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wobei den erhöhten systolischen Werten eine gesteigerte Bedeutung zukommt. Das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle steigt hierbei stärker an als für ischämische [1].

### 1.1.1 Epidemiologie

Bei ungefähr einem Viertel der Bevölkerung ist ein Bluthochdruck diagnostiziert, bei zahlreichen Hypertonikern ist die Erkrankung allerdings noch unbekannt. Screeningmaßnahmen in der Apotheke oder Praxis kommt daher eine hohe Bedeutung zu. Das Ausmaß der Erkrankung in der Bevölkerung wird maßgeblich von den herangezogenen Grenzwerten bestimmt, die sowohl uneinheitlich als auch im Wandel sind (siehe Grenzwertdiskussion). Schätzungen deklarieren die Hälfte der Bevölkerung als Hypertoniker, mit einem bis zu 90%igen Risiko für die Nichthypertoniker, später im Leben einen Bluthochdruck zu erleiden [2–4].

### 1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie der primären (= essenziellen oder idiopathischen) Hypertonie ist multifaktoriell und kom-

## 1.1 Grundlagen

① Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind eine wichtige Volkskrankheit und führende Todesursache in den

plex. Nur in sehr seltenen Fällen liegt eine monogenetische Ursache mit der Folge einer erhöhten Natriumretention zugrunde. Ansonsten gibt es keine klaren Hauptgene, deren Mutation die große Fallzahl erklären könnte. Die primäre Hypertonie steht mit über 90 % für die Masse der Hypertoniker und ist zum Teil bedingt durch Fehlregulierungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), allerdings korreliert sie nicht mit einer erhöhten Plasma-Renin-Konzentration. Am Sympathikus kann eine erhöhte Catecholaminaktivität gemessen werden, im synaptischen Spalt eine erhöhte Noradrenalin-Konzentration. Hinzu kommen eine abnehmende Gefäßelastizität und eine veränderte Reaktion der Barorezeptoren. Aus Populationsstudien wie der Intersalt-Study ist schon seit den 1980er Jahren der negative Einfluss von Kochsalz bekannt, vermutlich schützt eine reduzierte Kochsalzzufuhr von unter 5 g pro Tag zudem vor altersbedingter Hypertonie [5]. Allerdings korrelieren auch hier die Daten nicht linear und einheitlich und es gibt besonders salzsensitive Personengruppen, wie die Mehrzahl der afrikanischstämmigen Bevölkerung. Auch gibt es vermutlich bestimmte Schwellenwerte, deren Überschreitung besonders häufig mit einem Hypertonus korreliert. Sekundäre Hypertonie ist hingegen durch andere Einflüsse, beispielsweise hormonelle Störungen, bedingt. Hyperthyreose und Cushing führen zu Bluthochdruck, auch einige Medikamente können hierzu beitragen. Dies sind zum Beispiel Corticosteroide, die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Ciclosporin und Tacrolimus sowie Estrogene. Renovaskuläre Hypertonie und primärer Hyperaldosteronismus sind weitere mögliche (sekundäre) Ursachen.

### 1.1.3 Risikofaktoren

② Zahlreiche Facetten und Risikofaktoren sind inzwischen gesichert [3, 6, 7]. Bluthochdruckpatienten weisen häufig mehrere Risikofaktoren gleichzeitig auf [8]. Bekannte Risikofaktoren sind:

- Alter 55 Jahre bei Männern oder 65 Jahre bei Frauen,
- Rauchen,
- familiäre Vorbelastung,
- hoher Alkoholkonsum,
- hoher Kochsalzkonsum, niedriger Kaliumkonsum,
- Bewegungsmangel,
- ungesunde Ernährung,
- Hüftumfang  $\geq 102$  cm bei Männern oder  $\geq 88$  cm bei Frauen,
- Taille-Hüft-Verhältnis (waist-to-hip-ratio)  $\geq 1$  bei Männern und  $\geq 0,85$  bei Frauen,
- akuter und chronischer Stress, psychosozialer Stress,
- chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Schlafapnoe,
- niedriger Bildungsstand bzw. sozialer Status.

Hypertonie ist im metabolischen Syndrom vergesellschaftet mit Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Adipositas mit  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

### 1.1.4 Symptome und klinische Präsentation

Bei der in aller Regel ja symptomlos verlaufenden Hypertonie kann es nur bei sehr hohen Werten gelegentlich zu Kopfschmerzen, Schwindel oder Tinnitus kommen. Die Senkung des Blutdrucks wird subjektiv hingegen oft als unangenehm bezeichnet; hierbei können die gleichen Zeichen auftreten wie bei einem Bluthochdruck. Für die Medikamenten-Adhärenz ist dies natürlich eine ungünstige Situation, da sich der gefühlte Zustand für den Patienten durch die Therapie bezüglich seiner Lebensqualität eher verschlechtert.

## 1.2 Diagnostik

Die Diagnose Bluthochdruck wird durch Blutdruckmessung in Ruhe und im Sitzen gestellt. Es sollte zweimal hintereinander gemessen werden. Eine Blutdruckmessung über 24 Stunden hat eine höhere Aussagekraft. Die im Jahr 2013 veröffentlichte Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt ausdrücklich die Messung am Oberarm, alle validierten Geräte (also auch automatische oder halbautomatische Geräte) werden als hierfür geeignet angesehen [9]. Es sollte an beiden Armen gemessen werden, der Arm mit den höheren Werten ist dann für die Zukunft zu bevorzugen. Die Selbstmessung wird in den aktuellen Leitlinien akzeptiert, den Patienten hierzu höheres Vertrauen entgegengebracht. „White-coat-hypertension“ wird als Problem in den Leitlinien anerkannt, auch wenn fraglich bleibt, ob normotensiven Patienten hier eine Fehldiagnose droht oder nur bei einigen Hypertonikern weiter erhöhte Werte gemessen werden. Die resultierenden Werte werden in jedem Fall bewertet, die höchste Kategorie wird als Diagnose-Grad festgehalten, unabhängig davon, ob nur die Systole oder die Diastole in diese Kategorie fällt oder beide Werte.

③ Die genauen Grenzwerte für die Diagnose (nicht automatisch auch für die Therapie) sind Gegenstand intensiver Diskussionen. Der JNC-7 bezifferte ab 2004 Werte von  $< 120$  als normal, von 120–139 als Prä-Hypertonus, von 140–159 als Stage 1 und  $\geq 160$  mmHg als Stage 2 Hypertonus. ■ Tab.1.1 zeigt die Einteilung gemäß ESH/ESC Leitlinie [9] bzw. gemäß der Ende 2017 veröffentlichten Konsensus Leitlinie von ACC/AHA und anderen US-amerikanischen Fachgesellschaften [3]. Der niedrige systolische Wert von  $\geq 130$  mmHg für die definitive Diagnose Bluthochdruck ist hierbei neu. Kritiker entgegnen, dass damit die Hälfte der Bevölkerung zu Hypertonikern deklariert

▣ **Tab. 1.1** Einteilung in Hypertonie-Grade nach ESC/ESH-Leitlinie 2013/2018 [9] versus ACC/AHA Leitlinie 2017 [3]

Kategorie	ESH/ESC-Grenzwert		ACC/AHA-Grenzwert	
	systolisch in mmHg	diastolisch in mmHg	systolisch in mmHg	diastolisch in mmHg
Optimal	< 120/80	< 80		
Normal	120–129	80–84	< 120	< 80
Hochnormal/erhöht	130–139	85–89	120–129	< 80
Bluthochdruck Grad 1	140–159	90–99	130–139	80–89
Bluthochdruck Grad 2	160–179	100–109	≥ 140	≥ 90
Bluthochdruck Grad 3	≥ 180	≥ 110		
Isolierter systolischer Bluthochdruck	≥ 140	< 90		

wird. Die ESC/ESH empfiehlt aus dem Grund einer besseren Versorgung bei hochnormalen Werten inzwischen aber eine jährliche Überprüfung.

Die Europäische (ESC/EHS) Leitlinie von 2018 hält ebenso wie die Hochdruckliga zwar an dem generellen und primären systolischen Grenz- und Zielwert unter 140 mmHg fest, es wird aber noch nach der Art der Messung unterschieden (▣ Tab. 1.2) [10] und weiter individualisiert. Für junge Patienten (< 65 Jahre) wird jetzt ein systolisches Ziel von 120–130 mmHg empfohlen. Es zeichnet sich also einerseits der Trend zur Verallgemeinerung der Grenz- und Zielwerte auf unter 140/90 mmHg in Europa ab, um eine höhere Translation der Erkenntnisse in die Praxis zu fördern, andererseits im zweiten Schritt eine Stratifizierung mit geringfügig hierunter gesenkten Zielwerten für bestimmte Patientengruppen.

Die Kontroverse um die Grenzwerte beruht zu einem großen Teil auf den Ergebnissen der SPRINT-Studie, die den Nutzen einer niedrigeren Blutdruckeinstellung zeigen konnte [11]. Allerdings waren Patienten mit Diabetes und Schlaganfall in der Anamnese ausgeschlossen. Kritisiert wird auch die Art der automatisierten Blutdruckmessung, die zu schwer vergleichbaren Werten führt. Im Gegensatz zur ACCORD-Studie, die in den Jahren zuvor keinen Nutzen für niedrigere Zielwerte fand [12], führen deutliche Blutdrucksenkungen in Subgruppenanalysen der SPRINT-Studie sogar bei älteren Patienten zu positiven Effekten [13].

Bei festgestelltem Hypertonus wird als Diagnosestandard dann auch ein EKG durchgeführt. Neben dem Blutdruck sollte auch das gesamte kardiovaskuläre Risiko bestimmt werden, weil mehrere Risikofaktoren sich gegenseitig verstärken können. In Europa hat sich dazu in den Leitlinien die „Systematic Coronary Risk Evaluation“ (SCORE) durchgesetzt, die auf großen europäischen Kohortenstudien basiert. Die SCORE ist

▣ **Tab. 1.2** Blutdrucknormwerte nach Art der Messung gemäß Hochdruckliga [10]

Art der Messung	Werte in mmHg <sup>1</sup>
Praxismessung	< 140 und < 90
Selbstmessung	< 135 und < 85
Ambulante 24-Stunden-Blutdrucklangzeitmessung) Tagesmittelwert (Wachphase)	< 135 und < 85
Ambulante 24-Stunden-Blutdrucklangzeitmessung) Nachtmittelwert (Schlafphase)	< 120 und < 70
Ambulante 24-Stunden-Blutdrucklangzeitmessung) Gesamtwert (24 h)	< 130 und < 80

<sup>1</sup> Werte in mmHg systolisch und diastolisch

leider in der Handhabung nicht ganz unkompliziert, es gibt verschiedene SCORE-Karten und Tabellen, aus denen man dann ablesen kann, wie hoch das Risiko ist, in den nächsten zehn Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben. Die bekannteren Risikorechner Framingham oder Procam sind inzwischen auch in den USA und in den britischen NICE-Leitlinien durch neuere Rechner abgelöst worden. Es ist zu beachten, dass die Risikorechner teilweise sehr starker fachlicher Kritik ausgesetzt sind, weil sie das Risiko nicht richtig abbilden würden. Problematisch sind hier die zugrundeliegenden Populationsdaten, die den aktuellen Lebensstil der betreffenden Zielgruppe möglichst genau widerspiegeln müssen (z. B. geringerer Zigarettenkonsum als vor zehn Jahren etc.). Die bestehenden Risikorechner werden fortlaufend weiterentwickelt und können durch Regressionsrechnungen, ROC-Kurven und neuronale Netzwerke weiter perfektioniert werden.

### Praxistipp

Die genauen Grenzwerte zur Diagnose werden sich ebenso wie die Zielwerte zur Therapie immer wieder ändern und zwischen den Fachgesellschaften divergieren. Dennoch sollte dies nicht zur Ignoranz, sondern zum Studium der Evidenz verleiten, man muss seine Entscheidungen vertreten können. In der Praxis werden allerdings selbst die höheren Zielwerte oft nicht erreicht. Als durchgängiges Therapieprinzip kann gelten, dass Patienten mit weiteren kardiovaskulären Erkrankungen eher strenger und niedriger eingestellt werden sollten, während bei älteren Patienten, besonders oberhalb von 80 Jahren die Vorgaben etwas gelockert werden können. Eine übermäßige Senkung gilt im hohen Alter auch als Risikofaktor für Stürze, Vor- und Nachteile der Therapie müssen gegeneinander abgewogen werden.

## 1.3 Therapie

④ Hypertonie ist nicht heilbar, aber behandelbar. Beeinflussbare Risikofaktoren sollen behandelt werden. Neben der Pharmakotherapie gibt es auch die Möglichkeit der renalen Denervation und diätetische Maßnahmen. Ebenso kontrovers wie die Diagnosegrenzwerte werden auch Therapiebeginn und Zielwerte diskutiert. Die US-Fachgesellschaften empfehlen auf der einen Seite zunächst nichtpharmakologische Methoden, besonders diätetische Maßnahmen (DASH-Diät, siehe unten) [14]. Werte oberhalb von 130/80 mmHg gelten in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen und ebenfalls in der Primärprävention bei einem 10-Jahresrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen von  $\geq 10\%$  als therapiebedürftig. Der Zielwert in der Therapie liegt unterhalb dieser Grenze. Für kardiovaskulär anderweitig gesunde Patienten mit einem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter 10% bleibt es auch in den strengen neuen US-Leitlinien unterhalb der Behandlungsgrenze von 140/90 mmHg bei nichtpharmakologischen Maßnahmen, eine Wiedervorstellung nach 3–6 Monaten wird dann empfohlen [3, 15]. Der Zielwert beträgt andernfalls  $< 140/90$  mmHg. Auch nach ESC-Leitlinie ist das Blutdruckziel für die meisten Patienten  $< 140/90$  mmHg [9]. Bei Patienten über 80 Jahren kann das systolische Ziel auf  $< 150$  gelockert werden.

### 1.3.1 Nichtpharmakologische Maßnahmen Diätetische Maßnahmen

⑤ Eine Kochsalz-Restriktion wirkt sich unabhängig von der Ethnie stets senkend auf den Blutdruck aus [5]. Auch eine spezielle Diät wie die DASH-Diät (Dietary Approaches to Stop Hypertension) mit einem gesteigerten Obst und Gemüseanteil ist günstig [16]. Es konnte

gezeigt werden, dass sie den systolischen Blutdruck bei Prähypertonus um 6 mmHg und den diastolischen Blutdruck um 3 mmHg senken kann, bei Patienten mit manifestem Bluthochdruck sogar um 11 mmHg systolisch und 6 mmHg diastolisch. Diese Erfolge sind durchaus mit denen einer Pharmakotherapie vergleichbar. Durch Gabe von Folsäure kann bei hypertensiven Patienten möglicherweise das Risiko für einen Schlaganfall gesenkt werden [17].

### Renale Denervation

Die renale Denervation schien nach der SYMPLICITY-HTN-2 Studie 2011 und der EnligHTN-I-Studie aus dem Jahr 2013 als vielversprechende Möglichkeit der Blutdruck-Behandlung therapieresistenter Patienten. In der wesentlich größeren SYMPLICITY-HTN-3-Studie konnte ein Wirksamkeitsnachweis gegenüber einer SHAM(Placebo)-Operation aber überraschenderweise nicht erbracht werden [18]. Die renale Denervation gilt damit als obsolet. Allerdings werden immer wieder Studien in Subgruppen unternommen, auch ist die Methode inzwischen chirurgisch verfeinert worden [19].

### Atherosklerotische Nierenarterienstenose

Wegen der hohen Bedeutung der Niere an der Regulation des Blutdrucks, führt eine atherosklerotische Nierenarterienstenose (NAST) häufig zu einem – dann therapierefraktären – Bluthochdruck. Hier kann durch das Einsetzen eines Stents eigentlich schnelle Abhilfe geleistet werden, allerdings profitieren nur spezielle Fälle von diesem Eingriff. Die Auswahl der Profiteure ist noch unklar, unter anderem muss die Arterie aber hochgradig verschlossen sein [20].

### 1.3.2 Pharmakotherapie

In der Pharmakotherapie wird nach ESC/EHS-Leitlinie ab 2018 nicht mehr mit einem Wirkstoff in Monotherapie behandelt, stattdessen soll schon initial eine Kombination von zwei Wirkstoffen erfolgen. Alle Antihypertonika müssen langsam aufdosiert und ggf. auch langsam ausgeschlichen werden, um übermäßige Reaktionen und physiologische Gegenregulierungen zu vermeiden. Bei besonders hohen Werten (Grad/Stage-2-Hochdruck) kann allerdings auch direkt intensiver gesenkt werden. In aller Regel wird im Krankheitsverlauf der Hochdruck unter Therapie früher oder später weiter ansteigen und eine Dosissteigerung und dann eine Kombination mit weiteren Wirkstoffen notwendig sein. Nicht selten müssen mehrere Wirkstoffe verschiedener Klassen kombiniert werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit verschiedenen RAS-bezogenen Wirkstoffen ist hierbei natürlich unsinnig und aufgrund sich verstärkender Nebenwirkungen sogar gefährlich. Bestimmte Kombinationen sind zudem risikoärmer

und wirksamer als andere (siehe Abschnitt Kombinationstherapie).

⑥ Aus Evidenzgründen ist in der Therapie des Bluthochdrucks zunächst die Kombination von ACE-Hemmer/Sartan mit einem Calciumkanalblocker oder Thiazid zu bevorzugen [3] und wird von der ESC/EHS-Leitlinie empfohlen. Die Auswahl des passenden Wirkstoffes orientiert sich vor allem an den individuellen Begleiterkrankungen, Laborwerten (z.B. Kaliumspiegel) und Vitalparametern (z.B. Puls). Auch mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten sind zu bedenken. Bestimmte zwingende Indikationen bedingen die Präferenz auch eines anderen Wirkstoffes. So ist nach einem Myokardinfarkt, bei KHK, systolischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern die Wahl eines geeigneten Betablockers z. B. prognostisch günstig.

Patienten, die mit drei Wirkstoffen in voller Dosierung nicht ausreichend eingestellt werden, gelten definitionsgemäß als therapieresistent [21]. Hier kann auf primären Hyperaldosteronismus getestet werden oder direkt eine Therapie mit einem Aldosteron-Antagonisten angesetzt werden. Ist auch so kein Therapieerfolg zu verbuchen, so kommen als weitere Gründe eine Volumenüberladung (Maßnahme: Diurese, Kochsalzrestriktion), Nonadhärenz (Schulung) oder Adipositas (DASH-Diät) in Frage.

#### **RAAS: ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (Sartane/AT<sub>1</sub>-Blocker), Renin-Antagonist**

ACE-Hemmer und Sartane senken den Blutdruck deutlich und sind metabolisch neutral, haben also keine Auswirkungen auf die Lipide und das Körpergewicht. Ein nephroprotektiver Effekt ist zudem erwiesen. Daher sind ACE-Hemmer oder Sartane in vielen Fällen Mittel der Wahl. Bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz sind sie sogar stets indiziert, bei gleichzeitigem Diabetes zu bevorzugen. Beide Wirkstoffklassen erhöhen aber leicht den Kaliumspiegel, der unter Therapie initial und später besonders bei Dosisänderungen überwacht werden sollte. Ebenfalls zu Therapiebeginn kann es – wie bei allen Blutdrucksenkern – zu starkem Blutdruckabfall mit Schwindel und Synkopen kommen. Daher werden alle ACE-Hemmer und Sartane langsam aufdosiert. Als Faustformel gilt eine Verdoppelung der Dosis alle zwei Wochen. ACE-Hemmer haben die bessere Evidenzlage, gerade auch in der Indikation Bluthochdruck. Sartane konnten keine Überlegenheit, sondern in vielen Studien nur Gleichwertigkeit beweisen und sind (aus nachvollziehbaren Gründen) nicht gegen Placebo getestet worden. Die reine Evidenzlage würde also die ACE-Hemmer bevorzugen, allerdings werden die Sartane eindeutig besser vertragen und es spricht bislang nichts dagegen, dass sie den ACE-Hemmern gleichwertige Ergebnisse liefern [22]. Husten tritt als Nebenwirkung der ACE-Hemmer durch erhöhte Bra-

dykininpiegel je nach Studie in bis zu 39 % der Fälle auf [23]. In diesem Fall wird dann auf ein Sartan gewechselt, bei dem diese Nebenwirkung nicht vorkommt. Ein Angioödem als potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung wird bei 0,2–1 % der Patienten unter ACE-Hemmer Anwendung beobachtet und scheint ebenfalls durch Bradykinin vermittelt zu sein, jedenfalls wird es unter Sartan-Gabe wesentlich seltener beobachtet und liegt dann auf Placebo Niveau [24]. Beide Wirkstoffgruppen sind hochgradig teratogen. Der Renin-Inhibitor Aliskiren hat eine wesentlich schlechtere Evidenzlage und wird daher in der Standardtherapie noch entsprechend kritisch gesehen. Kombinationen verschiedener RAS-aktiver Wirkstoffe sollten vermieden werden, speziell für Aliskiren zeigten sich in Kombination mit einem ACE-Hemmer oder Sartan bei Diabetikern in der ALTITUDE-Studie [9] erhöhte Nebenwirkungsrisiken, z. B. höhere Schlaganfallraten. Auch ACE-Hemmer und Sartane in Kombination zeigten vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Eine Primärprophylaxe mit einem Sartan bei Patienten ohne Bluthochdruck scheint übrigens nicht sinnvoll zu sein [25].

#### **RAAS: Aldosteron-Antagonisten, Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten**

⑦ Spironolacton und Eplerenon werden zwar pharmakologisch eher als Diuretika betrachtet, pharmakotherapeutisch können sie aber als spezifische Wirkstoffe mit besonders hoher Evidenz bei Herzinsuffizienz und bei therapieresistenter Hypertonie betrachtet werden. Dies gilt nicht nur bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sondern generell bei ausbleibendem oder geringem Therapieerfolg einer Bluthochdrucktherapie [26]. Primärer Hyperaldosteronismus zeichnet sich durch auffallend hohe Aldosteron- und niedrige Renin-Blutspiegel aus und betrifft über 10 % aller Hypertoniker. Diagnose und Therapie werden bisher häufig uneinheitlich gehandhabt und gelangen zunehmend in den Fokus der Forschung [27]. Im Vergleich zu Spironolacton hat Eplerenon eine ca. 500-fach geringere Affinität zum Androgen-, Progesteron- und Glucocorticoid-Rezeptor, aber nur eine 15–20-mal schwächere Affinität zum Mineralocorticoid-Rezeptor. Damit ist es wesentlich spezifischer wirksam. Eine Gynäkomastie als typische UAW von Spironolacton tritt unter Eplerenon nur noch sehr selten auf [28]. Beide Wirkstoffe können zu einer Hyperkaliämie führen, eine Monitoring ist zwingend notwendig. In solchen Fällen muss die Dosierung angepasst oder der Aldosteron-Antagonist ganz abgesetzt werden. Unter Eplerenon ist der Kaliumanstieg allerdings deutlich schwächer ausgeprägt als unter Spironolacton. Der Anstieg des Kaliumspiegels betrifft nach einer Metaanalyse unter Eplerenon 5 % (Placebo 2,6 %) und unter Spironolacton 17,5 % der Patienten (Placebo 7,5 %) [45]. Unter einer GFR von

30 ml/min sollten Aldosteron-Antagonisten nicht gegeben werden. Kaliumsupplemente und NSAID sollen abgesetzt werden.

### Thiazide

Thiazide senken – anders als Schleifendiuretika – den Blutdruck deutlich und wurden vom JNC-7 noch aufgrund der günstigen Evidenzlage als bevorzugtes Antihypertonikum empfohlen [29]. Hydrochlorothiazid Dosierungen von 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg und 50 mg/Tag senken den Blutdruck jeweils um ca. 4/2 mmHg, 6/3 mmHg, 8/3 mmHg und 11/5 mmHg [30]. Damit sind sie stärker wirksam als ACE-Hemmer, Sartane und Betablocker. Allerdings sind Thiazide metabolisch nicht neutral, sondern erhöhen die Triglyceride und senken die Glucosetoleranz. Die Kaliumspiegel sinken unter Thiazid-Gabe, müssen also besonders in den ersten Monaten nach Therapiebeginn kontrolliert werden und sollten stets im Bereich von 3,8–5,2 mmol/l liegen. Chlortalidon wird aus Evidenzgründen und wegen der langen Halbwertszeit [31] von den US Leitlinien bevorzugt. Hydrochlorothiazid ist hingegen schwächer wirksam und scheint trotz seiner weiten Verbreitung im deutschsprachigen Raum auch sonst keine Vorteile gegenüber Chlortalidon und Indapamid zu haben [32]. In der Praxis sehen viele Kardiologen dauerhaft hohe Thiaziddosierungen als problematisch an, weil viele Hypertonie-Patienten hierunter einen Typ-2 Diabetes entwickeln. Bei Prädiabetes und Diabetes sollte die Thiazidgabe daher sorgfältig überdacht werden, hohe Dosierungen sind sicher problematisch [33]. Die Kombination von Hydrochlorothiazid mit dem kaliumsparenden Diuretikum Amilorid scheint hingegen stoffwechselneutral zu sein und die Entwicklung eines Diabetes nicht zu fördern [34].

### Calciumkanalblocker

Bei den Calciumkanalblockern oder Calciumantagonisten (CKB) werden die Dihydropyridine (Amlodipin u. a.) von den Nichtdihydropyridinen (Verapamil, Diltiazem) pharmakotherapeutisch unterschieden. Die Non-Dihydropyridine senken den Puls, sind daher in Kombination mit den ebenfalls pulssenkenden Betablockern kontraindiziert. Bei Herzinsuffizienz sind sie ebenfalls ungeeignet, nur die langwirksamen Dihydropyridine Amlodipin und Felodipin können auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden, haben aber neben einem initial sehr starkem Blutdruckabfall durch die Druckerhöhung in den Kapillaren noch eine verstärkte Ödemneigung als häufige Nebenwirkung aufzuweisen. Diese unerwünschte Wirkung wird bei Co-Medikation mit einem Renin-Antagonisten oder einem Sartan deutlich seltener beobachtet, was therapeutisch nutzbar ist [35]. Auch Lercanidipin führt deutlich seltener zu Ödemen [36]. Durch die starke

Gefäßwirkung kommt es oft zu orthostatischen Problemen. Günstig sind sie vor allem bei Patienten mit zusätzlichen anginösen Beschwerden. Viele CKB werden über CYP3A4 verstoffwechselt und bergen ein entsprechendes Interaktionspotenzial. Calciumkanalblocker sind bei Hypertonus bei Diabetikern wirksam und sicher einsetzbar [46]. Da sie zudem metabolisch neutral sind, sind sie generell eine geeignete Option zur Blutdrucksenkung bei Diabetikern.

### Betablocker

Betablocker haben bei Bluthochdruck eine überraschend schlechte Evidenzlage, besonders auch im Vergleich zu den zuvor genannten Wirkstoffen [37]. Gleiches gilt für duale Alpha- und Betablocker [38]. Betablocker sind hingegen Mittel der Wahl bei allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und nach Myokardinfarkt. Bei systolischer Herzinsuffizienz wirken sich Betablocker ab NYHA II günstig auf den Krankheitsverlauf aus. Es kommen dann allerdings aufgrund der Studienlage und des Zulassungsstatus nur die vier Betablocker Bisoprolol, Metoprololsuccinat, Nebivolol und Carvedilol in Frage. Betablocker sind nicht metabolisch neutral und erhöhen in vielen Fällen die Blutglucose, Triglyceride und das Körpergewicht, während die HDL-Cholesterolspiegel sinken. Die Pulssenkung ist in vielen Fällen erwünscht, ab einem Puls < 60 ist allerdings Vorsicht geboten, der Patient ist dann „overblocked“ und die Dosierung muss reduziert werden. Ein häufiges Problem ist die Anwendung eines Betablockers bei gleichzeitigem Asthma und COPD. Es sollten dann kardioselektive, also  $\beta_1$ -Blocker eingesetzt werden (Atenolol, Bisoprolol, Betaxolol, Celiprolol, Esmolol, Metoprolol und Nebivolol). Aus pneumologischer Sicht sind auch die  $\beta_1$ -Blocker stets kontraindiziert. In der Praxis muss man bei Polymedikation aber stets abwägen, bei leichtem und gut kontrolliertem Asthma in Kombination mit einer schweren Herzinsuffizienz überwiegen möglicherweise die Vorteile einer Therapie mit einem  $\beta_1$ -Blocker.

### Alpha-1-Blocker

Alpha-1-Blocker haben in der ALLHAT-Studie deutlich schlechter abgeschnitten als Chlortalidon, besonders verschlechterte sich eine Herzinsuffizienz unter Alpha-blocker-Gabe, KHK-Diagnosen verdoppelten sich nahezu [39]. Aufgrund der schlechteren Evidenz und häufiger orthostatischer Probleme werden Alphablocker auf der PRISCUS-Liste als potenziell inadäquat für ältere Menschen bewertet. Sie sind in der Therapie der Hypertonie nur noch zweite Wahl, werden aber in der Praxis immer noch häufig angetroffen, vor allem bei schwierig einzustellenden Patienten. In den Leitlinien werden Alphablocker nur noch als Ausnahmemedikation bei Therapieresistenz geführt. Prazosin, Terazosin

und Doxazosin sind typische Vertreter dieser Gruppe. Da Alpha-1-Blocker erfolgreich bei benigner Prostataschwellung eingesetzt werden, kann man den zusätzlichen blutdrucksenkenden Effekt dann nutzen.

### Zentrale Alpha-2-Agonisten

Clonidin und Methyldopa senken den Blutdruck durch Stimulierung des Alpha-2-Rezeptors im zentralen Nervensystem. Eine typische UAW ist eine Wasser- und Kochsalzretention. Clonidin hat zudem ausgeprägte anticholinerge Effekte. Da orthostatische Beschwerden und Benommenheit unter Alpha-2 Agonisten häufig sind und die Evidenzlage ungünstig ist, gelten Alpha-2-Agonisten in den meisten Fällen als entbehrlich. Methyldopa kann allerdings als eines der sichersten Medikamente bei Schwangerschaftshypertonie eingesetzt werden.

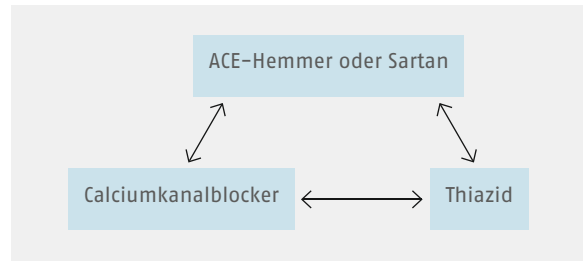
### Direkte Vasodilatoren

Hydralazin und Minoxidil wirken selektiv entspannend auf die arterielle Muskulatur, wobei Minoxidil der potentere Vertreter ist. Die bekannteste UAW von Minoxidil ist Hirsutismus. Direkte Vasodilatoren spielen in der Therapie der Hypertonie keine Rolle mehr und werden in den Leitlinien nicht oder nur noch als Reservetherapie bei Therapieresistenz geführt. Sie führen zu einer Tachykardie und zu Wassereinlagerungen und müssen entsprechend mit einem Betablocker und Diuretikum kombiniert werden.

### Kombinationstherapie

Häufig müssen mehrere Wirkstoffe kombiniert werden, um ein Therapieziel zu erreichen. Laut ESC/EHS-Leitlinie soll die Kombinationstherapie bereits initial erfolgen. Da Thiazide das RAAS stimulieren, ist eine Kombination von Thiaziden mit entweder ACE-Hemmer oder Sartan besonders günstig. Die Kombination verschiedener Wirkansätze soll bevorzugt werden. Calciumkanalblocker sind daher ein idealer weiterer Partner in der Kombinationstherapie. Die Kombination mehrerer Wirkstoffe mit gleichem Wirkansatz wird hingegen nicht empfohlen. Renin-Antagonist, ACE-Hemmer und Sartan sollen aufgrund erhöhter Risiken (z. B. Hyperkaliämie und Nierenfunktion) entsprechend jeweils nicht miteinander kombiniert werden. Betablocker sind als Kombinationspartner möglich, bewährt aber vorrangig im Zusammenspiel mit Thiaziden und bei den Leitindikationen KHK, systolische Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und Zustand post Myokardinfarkt. Die Kombination von Nichtdihydropyridin-Calciumkanalblocker und Betablocker ist wegen der jeweils ausgeprägten Pulssenkung und somit einer erhöhten Gefahr für eine Bradykardie kontraindiziert.

Die Kombination verschiedener Blutdrucksenker in einer einzigen Tablette kann die Adhärenz verbessern und soll dem Patienten daher empfohlen werden. Auf-



• Abb. 1.1 Günstige Kombinationspartner

grund der verschiedenen Ansatzpunkte empfiehlt sich ein solches Polyarzneimittel, z. B. mit den Einzelwirkstoffen Sartan, Thiazid und Calciumkanalblocker. Wichtig ist hierbei, dass die einzelnen Dosierungen individuell variiert und angepasst werden können, eine Kombination für den Bluthochdruck also in diversen Stärken erhältlich ist. • Abb. 1.1 visualisiert günstige Kombinationen.

### 1.3.3 Spezielle Patientenpopulationen

**Afrikanischstämmige Patienten** sind zwar eine genetisch sehr heterogene Bevölkerungsgruppe, haben in US-Studien aber besonders von Thiaziden und Calciumkanalblockern profitiert [40, 41]. Sofern keine anderen zwingenden Indikationen oder Kontraindikationen bestehen, können diese Wirkstoffe hier bevorzugt eingesetzt werden [3]. Abhängig von den Ergebnissen klinischer Forschung werden je nach **Leitindikation** bestimmte Antihypertonika-Regimes angewendet (▣ Tab. 1.3). Patienten mit KHK oder Zustand nach Myokardinfarkt sollten möglichst immer mit einem Betablocker behandelt werden. Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz profitieren von einer dreifachen neurohumoralen Blockade mit ACE-Hemmer/Sartan, Betablocker und (ab NYHA II) einem Aldosteron-Antagonisten. Eine niedrig dosierte Therapie mit den drei Wirkstoffen ist dabei günstiger als eine hochdosierte mit nur einem Wirkstoff. Patienten mit schwerem Asthma sollten keine Betablocker erhalten, bei leichterem Asthma ist die Anwendung möglich, aber umstritten. Hier müssen Nutzen und Risiko ggf. individuell abgewogen werden, sind also neben der Schwere der jeweiligen Erkrankung auch von der Dosierung abhängig.

Bei **Schwangerschaftshypertonie** bzw. Präeklampsie/Eklampsie ist die Therapie besonders wichtig, da eine akute Bedrohung für Mutter und ungeborenes Kind besteht. Vorrangiger Aspekt ist die Datenlage zur Teratogenität. Methyldopa ist trotz seiner schlechten Verträglichkeit hier ein sicherer Kandidat und gilt als Mittel der ersten Wahl. Müdigkeit und orthostatische Dysregulation bessern sich meistens nach einigen Tagen. Nach 2 Wochen sollte eine Kontrolle der Leberwerte und des Blutbilds erfolgen. Betablocker gelten ebenfalls als sichere und gute Erstlinienalternative, werden von der FDA aber als unsicherer eingestuft. Aus-

■ **Tab. 1.3** Bevorzugter Einsatz von Antihypertonika in Abhängigkeit von der Leitdiagnose

Leitdiagnose	Protokoll
Systolische Herzinsuffizienz	Aufbauende Kombination aus: 1. ACE-Hemmer oder Sartan, 2. bestimmte Betablocker, 3. Aldosteron-Antagonist, 4. nach Bedarf: Schleifendiuretikum (Torasemid)
Zustand nach Myokardinfarkt	1. Betablocker, 2. add on: ACE-Hemmer oder Sartan
Koronare Herzkrankheit	1. Betablocker, 2. add on: ACE-Hemmer (bevorzugt) oder Sartan (nachrangig), 3. add on: Calciumkanalblocker, 4. add on: Thiazid
Diabetes	1. ACE-Hemmer oder Sartan, 2. Zweitlinienalternative oder add on: Calciumkanalblocker, 3. add on: Thiazid, 4. add on Zweitlinienalternative: Betablocker
Niereninsuffizienz	1. ACE-Hemmer oder Sartan, 2. Nach Bedarf: Schleifendiuretikum (Torasemid)
Zustand nach Schlaganfall	1. ACE-Hemmer (Sartan nachrangig), 2. Indapamid (oder Thiazid)

nahme hierzu ist Labetalol, das in Österreich und der Schweiz, nicht aber in Deutschland erhältlich ist. Auch retardiertes Nifedipin wird in der Schwangerschaft weltweit häufig eingesetzt. Die Einstufung ist uneinheitlich, bislang gibt es keine Hinweise auf Teratogenität beim Menschen.

■ **Tab. 1.4** Ausgewählte Wirkstoffe zur Behandlung der hypertensiven Krise

Wirkstoff	Initial <sup>1</sup>	Erhaltung <sup>2</sup>	Kontraindikationen <sup>3</sup>
Enalaprilat	Initial 1,25 mg (über 5 min)	Dosiserhöhung bis auf 5 mg/6 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Schwangerschaft,</li> <li>■ Myokardinfarkt,</li> <li>■ bilaterale Nierenarterienstenose</li> </ul>
Esmolol	Bolus 500–1000 µg/kg/min (über 1 min)	50 µg/kg/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bereits bestehende Betablockertherapie,</li> <li>■ Bradykardie,</li> <li>■ (dekompensierte) Herzinsuffizienz</li> </ul>
Glyceroltrinitrat	0,5–1 mg/h	Maximal 8–10 mg/h	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Erhöhter intrakranieller Druck,</li> <li>■ Anwendung von Phosphodiesterasehemmern</li> </ul>
Nitroprussidnatrium	0,3–0,5 µg/kg/min	Steigerung um 0,5 µg/kg/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cave: intraarterielle oder engmaschige Blutdruckmessung empfohlen</li> </ul>

1 Nach ACC/AHA-Leitlinie [3],

2 nach ACC/AHA-Leitlinie [3], abhängig von Indikation moderat oder schnell auf Zielblutdruck senken (siehe Text),

3 Beispiele

### 1.3.4 Hypertensive Krise

Ein Notfall liegt vor, wenn ein Blutdruck von > 180/120 mmHg vorliegt und ein Endorganschaden befürchtet werden muss [3]. Der Blutdruck sollte zunächst nur moderat gesenkt werden, um weniger als 25% in der ersten Stunde, dann in den nächsten 2–6 Stunden auf unter 160/100 mmHg und schließlich auf den Zielblutdruck. Ausnahmen sind eine Präeklampsie (Systole < 140 mmHg innerhalb der ersten Stunde) oder eine Aortendissektion (Systole < 120 mmHg innerhalb der ersten Stunde). Zur Anwendung kommen infundierbare Wirkstoffe mit kurzer Halbwertszeit und somit guter Steuerbarkeit. Die ACC/AHA Leitlinie führt hierzu bestimmte Protokolle mit einer getrennten Initial- und Erhaltungsdosis an und nennt die wichtigsten Kontraindikationen. Infundierbare Wirkstoffe sind Esmolol, Nitroprussidnatrium, Enalaprilat und Glyceroltrinitrat und je nach Verfügbarkeit und Zulassung: Nicardipin, Hydralazin, Phentolamin und Labetalol (■ Tab. 1.4).

### 1.3.5 AMTS-Hinweise

Da Hypertonie symptomlos und ohne Leidensdruck verläuft, dazu erst nach einem längeren Zeitraum zu Komplikationen führt, die Antihypertonika hingegen teilweise deutliche Nebenwirkungen verursachen, ist die dauerhafte Adhärenz bei dieser Indikation ein besonderes Problem. Initial können alle Antihypertonika zu starkem Blutdruckabfall, zu Schwindel und zu Synkopen führen. Gerade bei geriatrischen Patienten muss entsprechend vorsichtig aufdosiert werden, um folgenschwere Stürze zu vermeiden. Auch sollte darauf geachtet werden, dass der Blutdruck nicht dauerhaft zu niedrig liegt, da sonst durch die Therapie eine permanent erhöhte Sturzneigung bedingt wird. Ein Einfluss auf den Kaliumspiegel muss bei den ACE-Hemmern,



▣ **Tab. 1.5** Einfluss häufig angewendeter Arzneimittel auf den Kaliumspiegel

Kaliumspiegel senkend	Kaliumspiegel erhöhend
Thiazide	Aldosteron-Antagonisten
Schleifendiuretika	ACE-Hemmer
Insuline	Sartane
Theophyllin	Renin-Antagonist
Beta-Sympathomimetika	Nichtsteroidale Antiphlogistika
Laxanzien	Heparin
Glucocorticoide	Kaliumsparende Diuretika (Amilorid/Triamteren)
Azol-Antimykotika	

Sartanen, Aldosteron-Antagonisten und Thiaziden bedacht werden (▣ Tab. 1.5).

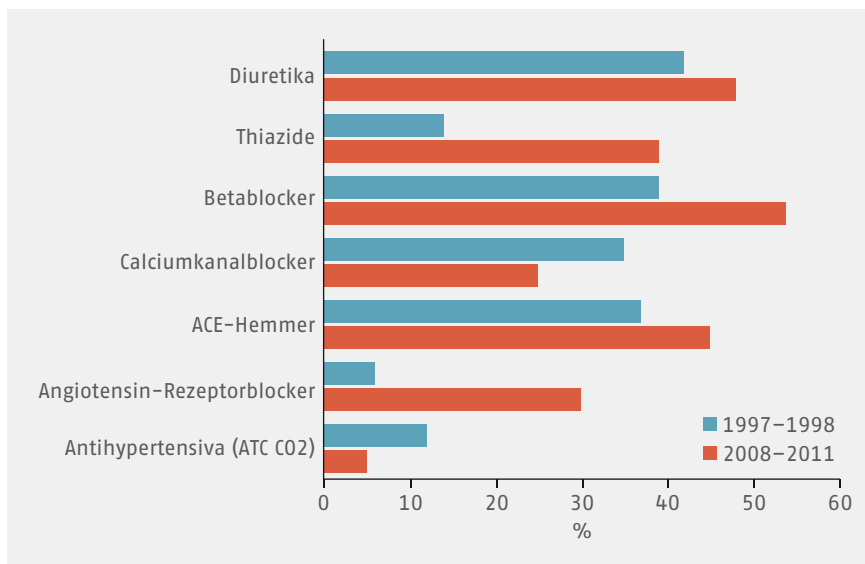
Die Kombination von ACE-Hemmern oder Sartanen mit einem Diuretikum und einem NSAID kommt in der Praxis sehr häufig vor, erhöht aber das Risiko eines akuten Nierenversagens um ein Vielfaches [10]. Alphablocker werden in der Praxis noch häufig angegriffen, sollten aber nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. In der Praxis werden viele ältere Patienten übertherapiert und weisen sehr niedrige Blutdruckwerte auf. Hier muss häufig ein Wirkstoff ausgeschlossen werden. Damit steigt oft die Lebensqualität, das Sturzrisiko sinkt. Für die jüngere Bevölkerung gilt eher das genaue Gegenteil, die Zielwerte werden nicht annähernd erreicht. Diuretika werden häufig auch mittags

und abends eingenommen. Hier kann der Einnahmezeitpunkt fast immer auf morgens gelegt werden. Beta-blocker können bei Müdigkeit als UAW hingegen auch abends eingenommen werden. Die Kombination von mehreren Wirkstoffen in einer Tablette wirkt sich günstig auf die Adhärenz aus und soll zukünftig stärker beachtet und empfohlen werden. Der Blutdruckmessung durch den Patienten selbst wird eine hohe Bedeutung beigemessen, sodass auf eine Dokumentation geachtet werden sollte.

### Pharmakoökonomische Betrachtungen

Wegen der hohen Folgekosten kardiovaskulärer Ereignisse und der hohen Prävalenz ist jedwede effektive Therapie per se als kostengünstig anzusehen. Mittlerweile sind sämtliche Erstlinienpräparate generisch zu einem niedrigen Preis erhältlich. Problematisch ist neben der hohen Ziffer an undiagnostizierten Patienten aufgrund der ausbleibenden Symptome vor allem eine niedrige Adhärenz. Die Anzahl an adhärennten Patienten wird auf unter 50 % geschätzt [42]. Die Auswirkungen von Nonadhärenz auf den Blutdruck sind teilweise dramatisch [43]. Hier kann die Selbstmessung dazu beitragen, die Krankheit greifbar zu machen.

● Abb. 1.2 zeigt die Verschiebungen im Therapieverhalten für Deutschland basierend auf der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2015) [44]. Es ist ein deutlicher Trend hin zu Thiaziden, Betablockern, ACE-Hemmern und Sartanen erkennbar, während Calciumkanalblocker an Bedeutung eingebüßt haben.



● **Abb. 1.2** Eingesetzte Wirkstoffklassen 1997–1999 und 2008–2011. Nach Robert Koch-Institut 2015 [44]

## 1.4 Übersicht der Wirkstoffe

■ **Tab. 1.6** Wirkstoffgruppen mit ausgewählten klinischen Besonderheiten

Wirkstoffgruppen	Besonderheiten
Thiazide	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Senken den Natrium-, Kalium- und Magnesiumspiegel,</li> <li>■ metabolische Auswirkungen auf Lipide und Glucose, in hoher Dosierung Erhöhung des Diabetesrisikos.</li> </ul>
ACE-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kombination mit Sartanen und Aliskiren vermeiden,</li> <li>■ Erhöhung des Kaliumspiegels,</li> <li>■ ACE-Hemmer-Husten und Angioödem als weitere UAW,</li> <li>■ teratogen.</li> </ul>
Sartane	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kombination mit ACE-Hemmern und Aliskiren vermeiden,</li> <li>■ Erhöhung des Kaliumspiegels,</li> <li>■ teratogen.</li> </ul>
Calciumkanalblocker (Dihydropyridine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ödembildung als UAW,</li> <li>■ orthostatische Beschwerden ausgeprägt,</li> <li>■ CYP3A4-Interaktionen sind häufig.</li> </ul>
Calciumkanalblocker (Nichtdihydropyridine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Senkung der Herzfrequenz,</li> <li>■ Kombination mit Betablockern vermeiden,</li> <li>■ bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion kontraindiziert,</li> <li>■ CYP3A4-Interaktionen.</li> </ul>
Aldosteron-Antagonisten	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Erhöhung des Kaliumspiegels erfordert Monitoring,</li> <li>■ Gynäkomastie/Impotenz als UAW bei Aldosteron.</li> </ul>
Betablocker	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2. Wahl bei Hypertonie, aber 1. Wahl bei bestimmten Begleiterkrankungen,</li> <li>■ Senkung der Herzfrequenz,</li> <li>■ Kombination mit Nichtdihydropyridinen vermeiden,</li> <li>■ kardioselektive Betablocker bevorzugen,</li> <li>■ nicht abrupt absetzen,</li> <li>■ bei Asthma ungeeignet bzw. abzuwägen.</li> </ul>
Renin-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kombination mit ACE-Hemmern und Sartanen vermeiden,</li> <li>■ GI-Beschwerden als UAW,</li> <li>■ Erhöhung des Kaliumspiegels.</li> </ul>
Alpha-1-Blocker	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Einsatz bei BPH mit gleichzeitiger Hypertonie,</li> <li>■ orthostatische Beschwerden ausgeprägt.</li> </ul>
Zentrale Alpha-1-Agonisten	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Letzte Wahl, da ZNS-UAW ausgeprägt,</li> <li>■ Clonidin nicht abrupt absetzen.</li> </ul>
Direkte Vasodilatoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Natrium- und Flüssigkeitsretention erfordern Schleifendiuretikum,</li> <li>■ Reflertachykardie erfordert Betablocker,</li> <li>■ lupusartige UAW bei Hydralazin,</li> <li>■ Hirsutismus bei Minoxidil.</li> </ul>

## Literatur

- [1] Song YM, Sung J, Lawlor DA et al. Blood pressure, haemorrhagic stroke, and ischaemic stroke: The Korean national prospective occupational cohort study. *BMJ* 2004, 328: 324–325
- [2] Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010, 303: 2043–2050
- [3] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017
- [4] Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002, 287: 1003–1010
- [5] Rose G, Stamler J. The INTERSALT study: Background, methods and main results. *INTERSALT Co-operative Research Group. J Hum Hypertens* 1989, 3: 283–288
- [6] He J, Muntner P, Chen J et al. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med* 2002, 162: 1051–1058
- [7] Booth JN, Li J, Zhang L et al. Trends in Prehypertension and Hypertension Risk Factors in US Adults: 1999–2012. *Hypertension* 2017, 70: 275–284
- [8] Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999, 159: 1104–1109
- [9] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013, 34: 2159–2219
- [10] Hochdruckliga. Blutdruckmessung und Zielblutdruck. 15.11.2017. [www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/aktuelles/2017/09/DHL-Stellungnahme-Zielblutdruck.pdf](http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/aktuelles/2017/09/DHL-Stellungnahme-Zielblutdruck.pdf) (Zugriff 08.10.2018)
- [11] Wright JT, Williamson JD, Whelton PK et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015, 373: 2103–2116
- [12] Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, 362: 1575–1585
- [13] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged  $\geq 75$  Years. *JAMA* 2016, 315: 2673–2682
- [14] James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014, 311: 507–520
- [15] Kovell LC, Ahmed HM, Misra S et al. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. *J Am Heart Assoc* 2015, 4 (12): e002315
- [16] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001, 344: 3–10
- [17] Huo Y, Li J, Qin X et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT randomized clinical trial. *JAMA* 2015, 313: 1325–1335
- [18] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014, 370: 1393–1401
- [19] Mahfoud F, Böhm M, Azizi M et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: Considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J* 2015, 36: 2219–2227
- [20] Mohan IV, Bourke V. The management of renal artery stenosis: An alternative interpretation of ASTRAL and CORAL. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015, 49: 465–473
- [21] Calhoun DA, Jones D, Textor S 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: e510–526
- [22] Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD009096
- [23] Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992, 117: 234–242
- [24] Makani H, Messerli FH, Romero J et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol* 2012, 110: 383–391
- [25] Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016, 374: 2009–2020
- [26] Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015, 386: 2059–2068
- [27] Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S et al. The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: Results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int* 2009, 106: 305–311

- [28] Davis KL, Nappi JM. The cardiovascular effects of eplerenone, a selective aldosterone-receptor antagonist. *Clin Ther* 2003, 25: 2647–2668
- [29] NHLBI. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). *JAMA* 2003, 289: 2560–2572
- [30] Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD003824
- [31] Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2016, 67: 379–389
- [32] Vongpatanasin W. Hydrochlorothiazide is not the most useful nor versatile thiazide diuretic. *Curr Opin Cardiol* 2015, 30 (4): 361–365
- [33] Cooper-DeHoff RM. Thiazide-induced dysglycemia: It's time to take notice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008, 6: 1291–1294
- [34] Brown MJ, Williams B, Morant SV et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): A parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016, 4: 136–147
- [35] Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med* 2011, 124: 128–135
- [36] Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* 2009, 31: 1652–1663
- [37] Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 3: CD007451
- [38] Wong GW, Laugerotte A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of dual alpha and beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD007449
- [39] Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000, 283: 1967–1975
- [40] Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2006, 48: 374–384
- [41] Wright JT, Harris-Haywood S, Pressel S et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008, 168: 207–217
- [42] Kronish IM, Ye S. Adherence to cardiovascular medications: Lessons learned and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2013, 55: 590–600
- [43] Rose AJ, Glickman ME, D'Amore MM et al. Effects of daily adherence to antihypertensive medication on blood pressure control. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011, 13: 416–421
- [44] Neuhauser H, Sarganas G. Hoher Blutdruck: Ein Thema für alle. *Robert Koch-Institut GBE Kompakt* 2015, 6 (4)
- [45] Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN et al. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *Am Heart J* 2017, 188: 99–108
- [46] Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med* 1999, 340: 677–684