

Die Differenzialtherapie der Hypertonie

Immer Begleiterkrankungen berücksichtigen

Die Hypertoniebehandlung als essenzielles Mittel zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse ist nach wie vor verbesserungswürdig. Die für den Patienten optimale Therapie hängt auch von weiteren Störungen ab wie Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, KHK, Fettstoffwechselstörungen, Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und Asthma. Im Fokus bleiben das globale kardiovaskuläre Risiko, der Lebensstil und die Problematik erwünschter und unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

ARMIN WIESEMANN

Bei dem durch das Robert-Koch-Institut durchgeführten letzten Bundesgesundheitsurvey 1998 zeigte sich in Deutschland eine Hypertonie-Prävalenz bei 18- bis 79-Jährigen von 18 Prozent (RR mindestens 140/90 mmHg). Bei den über 50-Jährigen betrug der Prozentsatz sogar über 40 Prozent. In einem 6-Länder-Vergleich (Nordamerika, Italien, Spanien, Finnland, Schweden, Deutschland) schnitt Deutschland am schlechtesten ab, was sich auch in einer etwas höheren Schlaganfallquote niederschlug (35). Zwar wird in Deutschland häufig der Blutdruck gemessen, die Therapie scheint aber noch nicht erfolgreich genug zu sein (23). Allerdings dürfte in den letzten Jahren auch hier die Qualität im Rahmen der hausärztlichen Disease-Management-Programme gestiegen sein. In der ELSID-Studie (21) konnte bereits ein vermehrter Einsatz von ACE-Hemmern bei Diabetikern nachgewiesen werden.

Dabei muss auch immer wieder daran erinnert werden, dass Lebensstilveränderungen, insbesondere Bewegung (3, 8, 30, 32), aber auch Gewichtskontrolle und Reduktion von Alkohol und Salzaufnahme in ihrer günstigen Wirkung auf den Blutdruck und das kardiovaskuläre Risiko belegt sind (4, 29, 31).

Zielwerte sind risikoabhängig

Die Zielwerte für die Blutdrucksenkung hängen von der Anzahl weiterer kardiovaskulärer Risiken beziehungsweise Komorbiditäten ab. Deshalb hat sich seit 1999 die Einteilung in mehrere Normal-Kategorien und Hypertonie-Klassen durchgesetzt (Tabelle 1).

In Deutschland nehmen zurzeit etwa 20 Prozent der Bevölkerung und jeder Zweite über 55 Jahre Arzneimittel zur Behandlung der Hypertonie ein. Etwa 35 Prozent der Patienten werden mit einem ACE-Hemmer in Monotherapie und rund 55 Prozent in Kombination mit weiteren Wirkstoffen behandelt.

Wirkstoffe zur Blutdrucksenkung und ihre unerwünschten Wirkungen

Bei der Fehlregulierung des Blutdrucks spielen Nieren, Nebennieren, Gefäßsystem, Herz, Rezeptoren auf zellulärer Ebene und das Gehirn über die Steuerung des sympathischen Nervensystems eine wesentliche Rolle. Um den Zielblutdruck (annähernd) zu erreichen, ist häufig die Kombination mehrerer Wirkstoffe notwendig. Um für jeden Patienten die optimale Wirkstoffkombination zu erzielen und eine Differenzialtherapie in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen zu ermöglichen, sind Grundkenntnisse über diese Substanzgruppen erforderlich, die alle ihre Wirksamkeit zur Verhütung kardiovaskulärer Ereignisse bewiesen haben (19). Diuretika und Kalziumantagonisten, aber auch ACE-Hemmer sind gut untersucht (16).

Merksätze

- Prinzipiell kann man bei Hypertonie mit einer Monotherapie oder Zweier-Kombi beginnen, bevorzugt mit Thiaziden und/oder ACE-Hemmern.
- Unverändert ist die Evidenz hoch für den therapeutischen und präventiven Effekt von Bewegung/Ausdauerbelastung auf das Blutdruckverhalten beziehungsweise die Höhe des Blutdrucks.
- Entscheidend im Hinblick auf die Prognose ist das Ausmass der angestrebten Blutdrucksenkung und nicht die Wahl des Mittels.

Tabelle 1: Normaler Blutdruck und Hypertonie, Klassifikation*

Blutdruck-Kategorie	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
optimal	< 120	< 80
normal	< 130	< 85
hoch normal	130-139	85-89
Hypertonie		
Grad 1 (milde Hypertonie)	140-159	90-99
Grad 2 (mittelschwere Hypertonie)	160-179	100-109
Grad 3 (schwere Hypertonie)	> 180	> 110
isolierte systolische Hypertonie	140	< 90

*JNC/NIH, USA 1997, WHO 1999, Hochdruckliga 2008

Diuretika (Thiazide wie HCT und Chlortalidon, sowie Thiazidanaloga wie Xipamid und Indapamid)

Thiazide senken primär als Natriuretika die Vorlast durch Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens. In niedriger Dosierung (12,5 bis 25 mg/Tag) sind sie meist problemlos. Bei Niereninsuffizienz allerdings sollte zugunsten von Schleifen-diuretika auf diese Substanzen verzichtet werden. Der Start als Monotherapie ist möglich (14, 28) und effizient, wie die ALLHAT-Studie gezeigt hat. Sinnvoller ist jedoch meist die Kombination mit ACE-Hemmern. Nebenwirkungen kommen eher selten vor. Möglich sind Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypokaliämie, Hyperurikämie beziehungsweise Förderung des «metabolischen Syndroms».

Betablocker wie zum Beispiel Metoprolol, Bisoprolol oder Carvedilol

hemmen vor allem die Beta-1-Adrenozeptoren, die für die kardialen Wirkungen des Sympathikus sowie für die Freisetzung des Renins aus der Niere mitverantwortlich sind. Dabei kommt es zur Reduktion der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens, auch zu einem zentralen sympathikolytischen Effekt. Einige Substanzen zeichnen sich auch durch die zusätzliche Blockade von Alpha-1-Adrenozeptoren oder durch Freisetzung von Stickstoff-Monoxid aus.

Monotherapie ist möglich, die Studienlage zur First-Line-Therapie ist uneinheitlich (1, 20, 35). Die Kombination mit Diuretika und/oder besonders mit Kalziumantagonisten der Dihydropyridin-Klasse bietet sich an wegen der «frequenzausgleichenden» Wirkung (nicht mit Diltiazem oder Verapamil!). Mögliche Nebenwirkungen sind reversibel und kommen in eher geringem Ausmass vor. Beobachtet wurden Bradykardie, Blutdruckabfall, Asthma/Obstruktionsverschlimmerung, Vaskonstriktion an den Akren, Müdigkeit, Schlafstörungen, Potenzstörung, Förderung des metabolischen Syndroms, Hypoglykämien und psoriasiforme Hautveränderungen.

Nicht einsetzen sollte man Betablocker bei AV-Blockierungen. Man sollte sie zudem nicht abrupt absetzen («Entzugserscheinungen» möglich!). Das britische NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) empfiehlt als Konsequenz von Vergleichsstudien Betablocker wegen ihrer geringeren Wirksamkeit nicht mehr als First-Line-Medikamente (35).

Kalziumkanalblocker (Kalziumantagonisten) vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin, Nitrendipin)

blockieren vorzugsweise den Kalziumkanal vom L-Typ der glatten Gefässmuskulatur, während das Verapamil kardiale L-Kanäle bevorzugt und deswegen weniger als Antihypertensivum eingesetzt wird als zur Rhythmuskontrolle. Die vasodilatierende Wirkung führt zur Senkung des peripheren Widerstands, die Kombination mit den anderen Wirkstoffen ist gut möglich, vorzugsweise mit Betablockern. Als Nebenwirkungen kommen unter anderem Ödeme, insbesondere Knöchelödeme (in 20–25% der Fälle), Reflextachykardie (Herzklopfen), Hitzegefühl, Kopfschmerzen, Schwindel und Obstipation vor. Nicht einsetzen sollte man Kalziumantagonisten bei instabiler Angina pectoris und kurz nach einem Herzinfarkt.

Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer (Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Captopril u.a.)

greifen in das Renin-Angiotensin-System (RAS) ein, indem sie die zirkulierenden und lokalen Angiotensin-II-Konzentrationen reduzieren und gleichzeitig diejenigen von Bradykinin steigern. Das Angiotensin ist über seinen AT1-Rezeptor an vielen pathophysiologischen Abläufen von den Nieren bis zur endothelialen Dysfunktion beteiligt, während Bradykinin eine Schutzfunktion hat. Kombination mit allen anderen Wirkstoffgruppen ist gut möglich, vorzugsweise mit Diuretika, da durch diese das RAS stimuliert und somit die kardiovaskuläre Regulation stärker vom RAS bestimmt wird. Die ACE-Hemmer sind lipidneutral und können sogar die Prognose nach Herzinfarkt verbessern und die Insulinsensitivität steigern.

An Nebenwirkungen ist mit Reizhusten infolge Bradykinin-Kumulation (15–20% der Fälle), angioneurotischen Ödemen (< 1%), Hyperkaliämie (v.a. bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Einsatz von NSAR!) und Nierenversagen bei vorbestehender renovaskulärer Störung zu rechnen. Nicht einsetzen sollte man ACE-Hemmer in der Schwangerschaft, bei beidseitiger Nierenarterienstenose und bei Tendenz zur Hyperkaliämie.

Angiotensin-II/AT1-Rezeptorantagonisten (Angiotensin-II-Antagonisten + Subtyp-AT1-Antagonisten, Angiotensin-Rezeptor-Blocker/ARB)

blockieren selektiv den Angiotensin-AT1-Rezeptor, der für die pathologischen Effekte des Renin-Angiotensin-Systems verantwortlich ist, und binden am AT2-Rezeptor. Wirkungsweise und positive Effekte entsprechen denen der ACE-Hemmer, wie dies unter anderen die ONTARGET-Studie (36) belegt hat. Die Compliance scheint unter Sartanen besser zu sein, da weniger Nebenwirkungen auftreten. Husten tritt zum Beispiel unter

Telmisartan nur in 1,1% der Fälle auf (vs. 4,2% unter Ramipril in der ONTARGET-Studie), noch seltener sind Angioödeme und Schwindel.

Weitere Wirkstoffgruppen,

die nicht zu den 5 Hauptwirkstoffklassen gehören und in der hausärztlichen Versorgung eine geringere Rolle spielen, sind die Alpha-1-Blocker, deren Einsatz bei gleichzeitig vorliegender benigner Prostatahyperplasie zu erwägen ist (Alfuzosin, Tamsulosin, aber auch Urapidil), die zentral wirkenden Sympathikolytika (Alpha-Methyldopa, Clonidin und Moxonidin) und die neueren Renin-Hemmer (Aliskiren). Die Datenlage ist bei diesen Wirkstoffen unklar, was Effizienz und den langfristigen Nutzen beziehungsweise kardiovaskuläre Endpunkte betrifft.

Epidemiologie der Komorbiditäten

Bluthochdruck kommt bei Diabetikern etwa 1,5- bis 2-mal häufiger vor als bei Nichtdiabetikern. Rund 60 Prozent der Typ-2-Diabetiker haben gleichzeitig eine arterielle Hypertonie. Umgekehrt haben von den über 59-jährigen Hypertonikern mehr als 12 Prozent einen Diabetes, und rund 30 Prozent aller Hypertoniker weisen eine gestörte Glukosetoleranz auf.

Hypertensive Diabetiker haben ein etwa 4-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Damit gehören sie zur Hochrisikogruppe, die mit einer Wahrscheinlichkeit von über 20 Prozent in den folgenden 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis erleidet.

Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen als bedeutende Risikofaktoren für die Arteriosklerose und Folgeerkrankungen treten bei 30 bis 40 Prozent der Bevölkerung gemeinsam auf. Hypertoniker haben gegenüber Personen mit normalem Blutdruck durchschnittlich ein 4-fach höheres Risiko, eine Herzinsuffizienz zu bekommen.

Ziele differenzialtherapeutischer Überlegungen

Das Antihypertensivum beziehungsweise die Kombination sollte

- den Blutdruck effizient senken
- weitgehend sicher sein in der Anwendung
- von hoher Verträglichkeit sein
- organprotektive Eigenschaften aufweisen
- die hypertoniebedingte Mortalität senken
- die oft vorliegenden Begleiterkrankungen eher günstig beeinflussen.

Prinzipiell kann mit einer Monotherapie oder Zweier-Kombination begonnen werden, wobei

Tabelle 2: Begleiterkrankungen/spezielle Zustände und Wahl des Antihypertensivums

Begleiterkrankung, Besonderheit	Einsatz günstig, Vorteile	Einsatz ungünstig, Nachteile, Vorsicht!
KHK	Betablocker, ACE-Hemmer, Diuretika (Kalziumantagonisten)	Kalziumantagonisten direkt nach Herzinfarkt
AVK	vor allem Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer	Betablocker
LVH	ARB + Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Diuretika, Betablocker	keine, Diuretika und Betablocker mit geringer Wirkung
Herzinsuffizienz	Betablocker, Thiazid-Diuretika, Aldosteronantagonisten	Kalziumantagonisten
Vorhofflimmern	ARB, ACE-Hemmer, Betablocker, evtl. Diltiazem/Verapamil	unklar
AV-Block II/III	alle Wirkstoffgruppen ausser Betablocker	Betablocker
Typ-2-Diabetes	ACE-Hemmer, ARB, Thiazidanaloga	Betablocker, Thiazide
Instabile Angina pectoris	Betablocker, ACE-Hemmer	Kalziumantagonisten
Asthma/COPD	ACE-Hemmer und alle anderen	Vorsicht Betablocker!
Niereninsuffizienz	ACE-Hemmer bis Kreatinin 3 mg/dl, Schleifendiuretika bei Kreatinin über 3 mg/dl, Kalziumantagonisten	Thiazide bis Kreatinin 2 mg/dl
Metabolisches Syndrom	ACE-Hemmer, ARB, Kalziumantagonisten	Betablocker, Diuretika
Hyperlipidämie	ACE-Hemmer, ARB, Kalziumantagonisten	Betablocker, Diuretika
Hyperurikämie	alle (Diuretika mit Einschränkung)	(Diuretika)
Hyperkaliämie	Diuretika, Kalziumantagonisten, Betablocker	ACE-Hemmer, Aldosteronantagonisten, ARB
Nierenarterienstenose bds.	Diuretika, Kalziumantagonisten, Betablocker	ACE-Hemmer, ARB
Hypokaliämie	ACE-Hemmer, Aldosteronantagonisten	Diuretika
BPH	ACE-Hemmer, ARB, Kalziumantagonisten, Alpha-1-Blocker	Diuretika, Betablocker
Schlafapnoe	alle ausser Diuretika	Diuretika (Schlafstörung)
zerebrovaskuläre Erkrankungen	ACE-Hemmer und Diuretika	unklare Datenlage, keine besondere Bevorzugung
Morbus Parkinson	Betablocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten	keine, evtl. Diuretika
Sportler	Betablocker-Kombination u.a.	Dosis gering wählen!
Migräne	Betablocker, Kalziumantagonisten	keine
Schwangerschaft	Alpha-Methyldopa, Metoprolol	Kontraindikation für ACE-Hemmer und ARB!
Alte Patienten	ACE-Hemmer und alle anderen	cave Dosierung (start low, go slow!)

Thiazide und/oder ACE-Hemmer zu bevorzugen sind, da randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen dies nahelegen (14, 19, 35). Dabei weisen alle 5 Hauptwirkstoffgruppen bis auf geringe Besonderheiten vergleichbare Effekte auf die Endpunkte kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) und Tod auf (16, 18, 19).

Die folgenden Begleiterkrankungen beziehungsweise Zustände führen zu differenzialtherapeutischen Entscheidungen:

- Typ-2-Diabetes
- koronare Herzkrankheit (KHK)
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)
- Herzinsuffizienz (diastolische, systolische Dysfunktion)
- Vorhofflimmern (VHF)
- Asthma/COPD
- Niereninsuffizienz
- metabolisches Syndrom/Adipositas/Insulinresistenz
- Hyperlipidämie
- Hyperurikämie
- benigne Prostatahyperplasie (BPH)
- Migräne
- Schlafapnoe
- Morbus Parkinson
- Belastungshypertonie bei Sportlern
- alte Patienten mit milder und mittelschwerer Hypertonie

Dass die Blutdrucksenkung gerade auch bei älteren (> 65) und betagten Patienten (> 80 Jahre, Zielwert 150/80 mmHg) einen relevanten Benefit bewirkt, haben unter anderem die SYST-EUR-Studie (25), die SHEP-Studie (12) und die HYVET-Studie (2) gezeigt.

Zu bedenken ist aber, dass die Polypharmazie im höheren Alter wegen der meist vorhandenen Begleiterkrankungen/Multimorbidität häufig neue Probleme mit sich bringt und hier das Befolgen von isolierten Leitlinien Behandlungserfolg und Lebensqualität gefährden kann (4, 13).

Ganz allgemein gilt unverändert, dass Bewegung (Ausdauer) und Ernährung (DASH-Diät, DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension, viel Obst und Gemüse, Vollkornprodukte, Mikronährstoffe, wenig Fett, wenig Salz) einen günstigen, gut belegten präventiven Effekt auf die Höhe des Blutdrucks beziehungsweise das Herz-Kreislauf-System haben (4, 7, 11, 15). Eingeschlossen sind hierbei auch die metabolischen Störungen bei Adipositas (5, 6, 15). Hier bleibt unverändert das Problem der Motivation und Adhärenz (31, 33).

Praktisches Vorgehen und Kombinationsmöglichkeiten

In der umfangreichen Metaanalyse von Lawet al. (19) mit 958 000 Patienten heisst es abschliessend: «Abgesehen von dem bemerkenswerten zusätzlichen Effekt der Betablocker nach Herzinfarkt und der geringen zusätzlichen Schlaganfallprotektion durch Kalziumantagonisten haben alle 5 antihypertensiven Hauptwirkstoffklassen einen ähnlich günstigen Effekt zur Reduktion von (fatalen) Herz-Kreislauf-Ereignissen (Herz-

infarkt, Schlaganfall).» Entscheidend bleibt, dass die Blutdrucksenkung erreicht wird, am besten mit eher niedrig dosierten Zweier- und Dreier-Kombinationen.

Bei der Orientierung an einem Zielblutdruck ist das kardiovaskuläre Gesamtrisiko vorher einzuschätzen. Dies kann mittels der *Tabelle* der Deutschen Hochdruck-Liga 2008 (Anzahl der Risikofaktoren von 0 bis 3 oder mehr und manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, vgl. www.leitlinien.net/046-001.pdf, S. 16) oder der hausärztlichen ARRIBA-Software (www.arriba-hausarzt.de) durchgeführt werden (Risikoangabe in Prozent über 10 Jahre).

Da das Hauptziel bei der Behandlung von Hypertonikern die Senkung des globalen kardiovaskulären Risikos ist, ist auch die Behandlung der zusätzlichen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen von Bedeutung (26). Bei allen Hypertonikern soll der Blutdruck unter 140/90 mmHg liegen, bei Diabetikern, hohem kardiovaskulärem Risiko und Niereninsuffizienz mit Proteinurie unter 130/80 mmHg; in der aktuellen Auswertung der ACCORD-Studie (NEJM 03/2010) profitieren allerdings die Typ-2-Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko nicht von einem Blutdruck unter 120 mmHg systolisch! Nach einem Schlaganfall kann die Blutdrucksenkung mit jedem effektiven und nebenwirkungsarmen Antihypertensivum durchgeführt werden (8). Meistens bietet sich der Start der Behandlung mit Hydrochlorothiazid (HCT) 12,5 mg/d oder Chlortalidon an, gegebenenfalls auch gleich mit einer Zweierkombination. Dass Betablocker nur noch zweite Wahl sein sollen (29), wurde allerdings vom «Arznei-Telegramm» 2005 bezweifelt. Vorher und parallel dazu ist immer die Bewegungs-/Diät-Komponente zu berücksichtigen!

Mögliche Dreier-Kombinationen nach Deutscher Hochdruck-Liga (2008) sind (7):

- Diuretikum
+ ACE-Hemmer
+ Kalziumantagonist
- Diuretikum
+ ARB
+ Kalziumantagonist
- Diuretikum
+ Betablocker
+ Kalziumantagonist/anderer Vasodilatator
(+ Aldosteronantagonist)
- Diuretikum
+ zentrales Antisymphotonikum
+ Kalziumantagonist/anderer Vasodilatator

Wichtig sind die Aufklärung über die Bedeutung der Compliance (auch darüber, dass eine kontrollierte/behandelte Hypertonie noch ein gewisses Restrisiko hat), angemessene Blutdruck- und gegebenenfalls ABDM-Kontrollen (Monitoring), zunächst in Abständen von 2 Wochen, und die Frage nach unerwünschten Begleitwirkungen.

Die *Tabelle 2* stützt sich auf die genannten Studien, die Empfehlungen von NICE (www.nice.org.uk/CG34), Hochdruck-Liga, Arznei-Telegramm, IQWiG-Bericht 2009 sowie auf Beiträge aus

dem Hausarzt-Handbuch Rationale Pharmakotherapie (10, 27). Multimorbidität leitliniengerecht behandeln zu wollen, kann das Gegenteil des hausärztlichen Ziels bewirken, wie Cynthia Boyd eindrucksvoll mit ihrem Fallbeispiel einer multimorbiden Patientin beschrieben hat (5). Die Patientin litt neben einer Hypertonie unter Arthrose, Osteoporose, COPD und Typ-2-Diabetes und hätte demzufolge 12 verschiedene Medikamente mit Wechselwirkungen zu 5 verschiedenen Tageszeiten einnehmen und 14 nichtpharmakologische Ratschläge beachten sollen, die sich wegen der unterschiedlichen Ziele zum Teil widersprochen hätten. Hier ist also das Ende der Polypharmazie erreicht. Gut verträgliche Fixkombinationen sind insbesondere bei multimorbiden Patienten mit Diabetes zu erwägen (ADVANCE-Studie [3]), ACCOMPLISH-Studie [30]).

Hausärzte tun gut daran, gemeinsam mit dem älteren multimorbiden Hypertoniker eine lebensqualitätsorientierte Therapie zu vereinbaren, die sich an den individuell wichtigsten Risiken orientiert.

Undifferenzierte Prävention der Hypertonie – was ist möglich?

Die Prävention einer Hypertonie durch gesundheitsfördernden Lebensstil (Bewegung plus Diät) ist möglich, erfolgreich und

immer auch günstig im Hinblick auf alle typischen Begleiterkrankungen (4).

Entscheidend ist im Hinblick auf die Prognose das Ausmass der angestrebten Blutdrucksenkung, nicht die Wahl des Mittels (19). Meistens ist es nötig, 2 bis 3 (bis 4) Wirkstoffe zu kombinieren, aber auch möglich, Begleiterkrankungen angemessen zu berücksichtigen (24). ■

*Prof. Dr. med. Armin Wiesemann
Facharzt für Allgemeinmedizin – Sportmedizin
D-76684 Östringen/Odenheim*

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de/downloads

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 6/2010.

Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.