

# Medikamentöse Behandlung der Hypertonie

Matti Nikkila

Dieser Beitrag ist ein Nachdruck aus der Online-Version der «EbM-Guidelines»: Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis». <https://www.ebm-guidelines.ch>

## Wichtiges in Kürze

Bei Auswahl der Antihypertensiva sind zu beachten: Schweregrad der Hypertonie, mögliche Organschädigung, Komorbiditäten und aktuelle Medikation (Tab. 1), Alter und Geschlecht, Arzneimittelkosten, Evidenz hinsichtlich Prognose.

ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB, AT-II-Blocker), Betablocker, Diuretika und Kalziumkanalblocker in äquivalenter Dosierung führen alle zu einer vergleichbaren durchschnittlichen Senkung des Blutdrucks. Alle Wirkstoffe werden in niedrigen Dosierungen gut vertragen. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln senkt die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse. Unerwünschte Wirkungen treten vor allem bei Diuretika, Betablockern

und Kalziumkanalblockern in höheren Dosierungen häufiger auf.

Der Blutdruck kann ausserdem mit den folgenden Substanzen gesenkt werden: Renin-hemmer Aliskiren, Aldosteronantagonisten, Alpha-Blocker Prazosin und die zentral wirkenden Arzneimittel Clonidin und Moxonidin, die das sympathische Nervensystem regulieren. Allerdings fehlt belastbare Evidenz dafür, dass diese Wirkstoffe die Rate kardiovaskulärer Ereignisse beeinflussen.

Die Effektivität und Verträglichkeit der medikamentösen Therapie lässt sich durch Kombination mehrerer Wirkstoffe in niedrigen Dosierungen verbessern. Die Kombination zweier Substanzen senkt den Blutdruck effektiver als die Verdoppelung der Dosis eines Einzelwirkstoffs. Die meisten Patienten benötigen zur Erreichung des Behandlungsziels eine Wirkstoffkombination. Bei Hochrisikopatienten und stark erhöhtem Blutdruck (>180/110 mm Hg) wird die Behandlung gleich mit einer Wirkstoffkombination (2–4 Substanzen) eingeleitet.

## ACE-Hemmer

ACE-Hemmer sind bei vielen Patientengruppen zur Therapieeinleitung geeignet. Sie sind sehr effektiv bei hohen Plasmareninwerten, etwa nach Langzeitverwendung von Diuretika. Die gleichzeitige Verabreichung eines Kalziumkanalblockers oder eines Diuretikums verstärkt die Wirkung des ACE-Hemmers. Bei Patienten mit Diabetes oder Niereninsuffizienz sollte in der antihypertensiven Medikation immer auch ein ACE-Hemmer oder ein ARB enthalten sein. ACE-Hemmer verbessern die Gesamtprognose von Patienten mit Arteriosklerose. ACE-Hemmer und ARB gelten daher als Antihypertensiva der ersten Wahl für diese Patientengruppe. Alle Patienten mit KHK und Hypertonie sollten einen ACE-Hemmer in Kombination mit einem Betablocker erhalten.

## Wirkstoffe und Dosierung

- Enalapril 10–40 mg/d
- Quinapril 10–40 mg/d

**Tabelle 1:** Antihypertensiva der ersten Wahl bei unterschiedlichen Störungen und unter speziellen Umständen (Quelle: Finnish Current Care Guideline; Hypertension, 2014 [amended]).

Störung	Antihypertensiva der ersten Wahl
<b>Keine Endorganschäden</b>	
Unkomplizierte primäre Hypertonie	ACE-Hemmer, ARB, Kalziumkanalblocker, Diuretikum, Betablocker*
<b>Endorganschäden/kardiovaskuläre Erkrankung</b>	
LVH	ACE-Hemmer, ARB, Kalziumkanalblocker, Diuretikum
Mikroalbuminurie oder Proteinurie	ACE-Hemmer, ARB
Beeinträchtigte Nierenfunktion ohne Albuminurie	ACE-Hemmer, ARB, weitere Medikamente, falls erforderlich, z.B. Diuretika (Furosemid falls eGFR <30 ml/min)
Schlaganfall in der Anamnese	ACE-Hemmer, ARB, Kalziumkanalblocker, Diuretikum
Myokardinfarkt in der Anamnese	Betablocker, ACE-Hemmer (ARB, falls ACE-Hemmer nicht möglich)
Symptomatische KHK	Betablocker, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer
Herzinsuffizienz	ACE-Hemmer, ARB, Diuretikum, Betablocker, Aldosteronantagonist
<b>Vorhofflimmern</b>	
Intermittierend	ACE-Hemmer, ARB, Betablocker
Permanent	Betablocker, Verapamil (cave: diese beiden Substanzen nicht kombinieren!)
pAVK	ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker
<b>Spezielle Situationen</b>	
Diabetes	ACE-Hemmer, ARB, Kalziumkanalblocker, Diuretikum
Hypertonie in der Schwangerschaft	Betablocker, Kombination aus Alpha- und Betablocker (Labetalol), $\alpha$ -Methyldopa, Metoprolol, Labetalol, Nifedipin retardiert (AWMF <sup>1</sup> )
Asthma	Kalziumkanalblocker, ARB, Diuretikum

\* bei Hyperkinesie, Sympathikotonus oder Stress

- Lisinopril 10–40 mg/d
- Perindopril 5–10 mg/d
- Ramipril 2,5–10 mg/d

### Störwirkungen

Husten bei bis zu 20% der Patienten, Exanthem, Gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung, Angioödem.

### Kontraindikationen

Bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie, die eine Einzelniere versorgt. Niereninsuffizienz bei Älteren: Bei Einleitung der Behandlung müssen Kalium- und Kreatininwerte engmaschig kontrolliert werden (erste Kontrolle eine Woche nach Therapiebeginn). Schwere unbehandelte Aorten- oder Mitralklappenstenose. Schwangerschaft. Angioneurotisches Ödem.

### Vorsichtsmassnahmen

Kontrolle von Kalium und Kreatinin einen Monat nach Therapiebeginn. Liegen Zeichen oder Symptome einer peripheren Atherosklerose oder Niereninsuffizienz vor, ist die erste Überprüfung eine Woche nach Therapiebeginn durchzuführen. Bei Anstieg des Kreatinins auf über 150 µmol/l (1,7 mg/dl) oder bei älteren Patienten auf über 180 µmol/l (2,0 mg/dl) sind Einsatz und Dosierung neu zu bewerten; eventuell Absetzen der Medikation.

## Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB, AT-II-Blocker)

ARB beeinflussen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System auf andere Weise als ACE-Hemmer. Sie sind für Patienten geeignet, die unter ACE-Hemmern spezifische Störwirkungen (Husten) erfahren.

### Wirkstoffe und Dosierung

- Losartan 50–100 mg 1 × tgl.
- Valsartan 80–320 mg 1 × tgl.
- Candesartan 8–32 mg 1 × tgl.
- Eprosartan 600 mg 1 × tgl.
- Telmisartan 40–80 mg 1 × tgl.
- Olmesartan 10–40 mg 1 × tgl.

Die Wirkung von ARB wird durch Kombination mit einem Diuretikum verstärkt. ARB sind gut verträglich. Störwirkungen sind selten. Sie sind eine Alternative für Patienten, die unter ACE-Hemmern an Husten leiden. Kontraindikationen wie bei ACE-Hemmern. Kontrolle des Kreatinins und der Elektrolyte wie bei ACE-Hemmern.

## Diuretika

Diuretika sind vor allem für ältere Frauen geeignet (Osteoporoseprävention mit Thiazid-

den) sowie für Patienten mit Anzeichen einer Salz- oder Flüssigkeitsretention oder Ödemen in Zusammenhang mit Herzinsuffizienz. Sie können ebenfalls mit anderen Antihypertensiva kombiniert werden.

### Wirkstoffe und Dosierung

Hydrochlorothiazid 12,5–25 mg 1 × tgl. Die Anfangsdosis für ältere Patienten liegt bei 12,5 mg/d. Amilorid oder Triamteren<sup>2</sup> werden in der Regel in Kombination mit Hydrochlorothiazid verabreicht (vorausgesetzt, die Kreatininwerte sind normal und es besteht kein Risiko für eine Hyperkaliämie), denn eine Hypokaliämie (durch HCT alleine) ist unbedingt zu vermeiden, vor allem bei kardialer Komorbidität oder Einnahme von Digoxin. Indapamid (modifizierte Wirkstofffreisetzung) 1,5 mg tgl. ist eine Alternative zu Hydrochlorothiazid. Es hat jedoch im Vergleich zu Thiaziden in niedriger Dosierung keine wesentlichen Vorteile. Zudem kommt es bei manchen Patienten unter Indapamid zu schweren Elektrolytverschiebungen. Furosemid wird nur bei Niereninsuffizienz eingesetzt (Kreatinin >150 µmol/l bzw. 1,7 mg/dl).

### Unerwünschte Wirkungen (bei höherer Dosierung)

Hypokaliämie, Hyponatriämie. Hypomagnesiämie. Hyperurikämie. Hyperglykämie. Triglyzeridanstieg, HDL-Abfall. In der Praxis sind die Auswirkungen auf die Lipide gering. Zunahme der Insulinresistenz bei manchen Patienten.

### Kontraindikationen

Kaliumsparende Diuretika wie Amilorid sollten bei Niereninsuffizienz wegen des Risikos einer Hyperkaliämie vermieden werden. Diuretika sind nicht Arzneimittel der ersten Wahl für Patienten mit: Gicht oder Hyperurikämie, metabolischem Syndrom oder Diabetes.

### Vorsichtsmassnahmen

Kalium und Natrium sind 1–2 Monate nach Therapiebeginn zu überprüfen. Bei normalen Werten ist nachfolgend eine einmal jährliche Überprüfung ausreichend.

## Kalziumkanalblocker

Kalziumkanalblocker sind geeignet für ältere, körperlich aktive Patienten sowie für Patienten mit KHK bei gleichzeitiger Kontraindikation für Betablocker. Sie weisen eine gute blutdrucksenkende Wirkung auf, vor allem bei älteren Patienten. Kalziumkanalblocker machen keine Laborkontrollen erforderlich. Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridintyp können die vasospastischen Symptome eines Raynaud-Syndroms lindern. Diltiazem und Verapamil können Arrhythmien verhindern

und die Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern senken.

### Wirkstoffe und Dosierung

*Kalziumkanalblocker mit Gefässwirkung (Dihydropyridin-Derivative)*

- Amlodipin 5–10 mg/d
- Felodipin 5–10 mg/d
- Isradipin 5–10 mg/d
- Lercanidipin 10–20 mg/d
- Nifedipin 20–60 mg/d
- Nilvadipin<sup>2</sup> 8–16 mg/d
- Nisoldipin<sup>2</sup> 10–40 mg/d.

*Kalziumkanalblocker mit vorwiegend kardialer Wirkung*

- Diltiazem 180–360 mg/d
- Verapamil 120–480 mg/d

### Störwirkungen

Kopfschmerzen; Schwindel; Beinödeme; Flush und Hautrötung; Zahnfleischhyperplasie; Obstipation; kardiale Überleitungsstörungen.

### Kontraindikationen

Verapamil ist nicht für die Kombination mit Betablockern geeignet. Verapamil und Diltiazem bei Herzinsuffizienz und AV-Block *nicht* einsetzen!

## Betablocker

Betablocker sind Antihypertensiva der ersten Wahl für Patienten mit KHK oder anderen Indikationen für Betablocker, etwa Arrhythmien. Sie sind geeignet für junge, hyperaktive Patienten, die Stresssymptome wie Schwitzen, emotionale Anspannung und Palpitationen zeigen. Sie können mit anderen Antihypertensiva kombiniert werden. Bei einigen Patienten kann die Blutdrucksenkung durch Betablocker effektiver sein als durch andere Medikamente. Carvedilol und Labetalol können bei älteren Patienten eine orthostatische Hypotonie auslösen. Hochselektive Betablocker haben nicht-selektive und weniger selektive Betablocker weitgehend ersetzt.

### Wirkstoffe und Dosierung

Hochselektive Betablocker zeigen die beste Verträglichkeit und beeinflussen den Lipidspiegel nicht.

- Bisoprolol 5–10 mg 1 × tgl.
  - Betaxolol 10–20 mg 1 × tgl.
- Selektive Betablocker weisen eine bessere Verträglichkeit und Effektivität auf als nicht-selektive Betablocker.
- Metoprolol 100–200 mg/d
  - Nebivolol 5 mg/d (zusätzliche vasodilatative Wirkung)

Alpha- und Betablocker (vasodilatative Wirkung)

- Carvedilol 25 mg 1 × tgl.
- Labetalol 200–800 mg/d.

### Störwirkungen

Bradykardie. Verschlechterung einer instabilen Herzinsuffizienz; jedoch: Bei Patienten mit Herzinsuffizienz senken Betablocker (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol) in Kombination mit ACE-Hemmer und Diuretika die kardiale Mortalität und reduzieren die Hospitalisierungsrate. Die Herzinsuffizienz ist daher eine Indikation für Betablocker. Betablocker sind niedrigdosiert einzuleiten, mit nachfolgend langsamer Erhöhung der Dosis. Überleitungsstörungen, Sinusknotensyndrom. Betablocker können eine schwere peripher-arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) verschlechtern. Bei leicht bis mittelstark ausgeprägter pAVK können sie jedoch eingesetzt werden. Asthma (In zwingenden Umständen kann entweder ein hochselektiver Beta<sub>1</sub>-Blocker oder ein Blocker mit Beta<sub>2</sub>-agonistischer Aktivität gegeben werden.). Schlafstörungen. Hypoglykämie bei Diabetes (Verschleierung der Symptome!). Verminderte körperliche Belastbarkeit, Fatigue, Impotenz.

### Absolute und relative Kontraindikationen

Siehe Störwirkungen oben. Für Patienten mit metabolischem Syndrom oder einem erhöhten Risiko für Diabetes sind Betablocker, vor allem in Kombination mit einem Diuretikum, kein Medikament der ersten Wahl.

### Zentral wirksame Sympatholytika

Aufgrund der Vielzahl unerwünschter Wirkungen werden die älteren Sympatholytika immer seltener eingesetzt (Alternative bei Untauglichkeit anderer Wirkstoffe).

### Wirkstoffe

- Clonidin 75–150 µg 3 × tgl.
- Moxonidin 0,2–0,4 mg 1 × tgl., Höchstdosis 0,6 mg tgl. in mehreren Dosierungen (d.h. 0,4 mg + 0,2 mg).

### Aldosteronantagonisten

Sind effektiv bei Hyperaldosteronismus. Verbessern die Prognose von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz. Bei anhaltender Hypertonie kann Spironolacton (12,5–25 mg/d) wirksam sein. Es ist mit Vorsicht einzusetzen, und unter Überwachung der Plasmaspiegel von K<sup>+</sup> und Kreatinin, vor allem wenn der Patient zusätzlich einen ACE-Hemmer oder ARB bekommt. Eine engmaschige Kontrolle des Kaliums ist immer notwendig.

### Andere Vasodilanzien

Da auch Kalziumkanalblocker und ACE-Hemmer gefässerweiternd wirken, werden diese Wirkstoffe zunehmend seltener eingesetzt

(Alternative bei Untauglichkeit anderer Wirkstoffe). Prazosin: Störwirkungen: orthostatische Hypotonie, Ödeme, vermehrter Harn-drang, Priapismus, Palpitationen.

### Reninhemmer

Aliskiren 150–300 mg 1 × tgl. Kann mit einigen der anderen Antihypertensiva kombiniert werden. Die Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB wird generell nicht empfohlen. Bei Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min) ist die Kombination von Aliskiren mit ACE-Hemmern oder ARB kontraindiziert. Aufgrund der Risiken von Aliskiren, der fehlenden Langzeitdaten und des fehlenden Nachweises eines Effekts auf die kardiovaskuläre Ereignisrate wurde der Nutzen der Substanz vom Gemeinsamen Bundesausschuss in Deutschland negativ bewertet.

### Kombinationen

#### Ziele

Komplementäre Wirkmechanismen verschiedener Antihypertensiva verstärken. Störwirkungen vermindern. Behandlungsergebnisse verbessern.

#### Optimale Kombinationen

ACE-Hemmer oder ARB und Kalziumkanalblocker. ACE-Hemmer oder ARB und Diuretikum (oder Einschränkung des Salzkonsums auf weniger als 5 g/d). Betablocker und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten. Kalziumantagonisten und Diuretika.

#### Mögliche Kombinationen

Betablocker und Diuretikum (oder Einschränkung des Salzkonsums auf weniger als 5 g/d). Bei Patienten mit metabolischem Syndrom kein Mittel der ersten Wahl. Betablocker und ACE-Hemmer: Hinsichtlich des antihypertensiven Effekts nicht die optimale Kombination, kann jedoch bei anderen Indikationen eingesetzt werden (z.B. KHK und Herzinsuffizienz sind Indikationen für Betablocker).

#### Zu vermeidende Kombinationen

Betablocker und Verapamil oder Diltiazem: Kann bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Myokardfunktion zu massiver Bradykardie, Hypotonie oder Herzinsuffizienz führen.

Von Medikamentenkombination von Renin-Angiotensin-Suppressoren (ARB, ACE-Hemmer, Reninantagonisten) sollte in der Behandlung der arteriellen Hypertonie Abstand genommen werden, da sie die Störwirkungsrate erhöhen, ohne zu einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse zu führen.

### Dreifachkombination

Diuretikum, ACE-Hemmer/ARB, Kalziumkanalblocker/Betablocker. Betablocker, Kalziumkanalblocker und Diuretikum.

### Vier- oder Fünffachkombinationen

Diuretikum, ACE-Hemmer/ARB, Kalziumkanalblocker, Betablocker. Bei Bedarf zusätzlich ein zentral wirksames Sympatholytikum (Moxonidin, Clonidin). Spironolacton ist bei Hyperaldosteronismus ein wirkungsvolles Zusatztherapeutikum und kann in vielen Fällen einen ACE-Hemmer ersetzen.

### Reduktion oder Absetzen von Antihypertensiva

#### Grundsätze

Zu erwägen bei leichter, unkomplizierter Hypertonie, wenn der Blutdruck mithilfe von Medikation und Lebensstiländerung 12 Monate lang konstant unter 120/80 mm Hg war. Nach einer Dosisreduktion ist der Blutdruck monatlich zu überprüfen. Nach Absetzen der Medikation ist der Blutdruck monatlich 6 Monate lang zu überprüfen, nachfolgend dauerhaft alle 3–4 Monate, da eine Hypertonie auch nach Jahren wieder auftreten kann. Das Absetzen einer medikamentösen Therapie gilt als ungefährlich, vorausgesetzt, die Nachbeobachtung wird eingehalten. Der Bedarf für eine neuerliche Einleitung der Therapie zeigt sich meist innerhalb von 2–3 Monaten, manchmal auch erst nach mehreren Jahren. Die dauerhafte Veränderung des Lebensstils ist unerlässlich.

#### Gründe für Reduktion oder Absetzen der Medikation

Stressminderung (z.B. Pensionierung). Gewichtsreduktion. Positive Veränderungen anderer Faktoren, die zur Hypertonie beitragen. Die antihypertensive Therapie wurde ohne entsprechende Indikation eingeleitet. Der Alterungsprozess oder die Einweisung in ein Pflegeheim führen oft zu einer «Heilung» einer unkomplizierten Hypertonie. In solchen Fällen können vor allem Diuretika rasch zu einer orthostatischen Hypotonie und weiteren unerwünschten Wirkungen führen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt.

1 AWMF-Leitlinien, Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen 2014

2 In CH nicht im Handel.