

**Diplomarbeit**

**PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG DER  
HYPERTONIE**

**Evidenzgrundlagen und Entwicklung des therapeutischen  
Managements**

eingereicht von

**Verena Zeck**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Otto-Loewi-Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Dr.med.univ. Thomas Bärnthaler**

**PD Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig**

Graz, 14.04.2022

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 14. April 2022*

*Verena Zeck eh*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Dr. Thomas Bärnthaler für die Möglichkeit, diese Arbeit verfassen zu dürfen, sowie die ausgezeichnete Betreuung bedanken. Danke für die Zeit und Mühe, die wertvollen Ratschläge und hilfreichen Anregungen im Laufe der Verfassung dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz. Mag. Dr. Petra Luschnig für die Begutachtung als Zweitbetreuerin bedanken.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch meiner Familie aussprechen, die mich während des Studiums immer sehr unterstützt haben.

# Inhaltsverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Danksagungen .....   | ii  |
| Inhaltsverzeichnis .....   | iii |
| Glossar und Abkürzungen .....  | iv  |
| Abbildungsverzeichnis .....  | vi  |
| Tabellenverzeichnis .....  | vii |
| Zusammenfassung .....  | ix  |
| Abstract.....  | xi  |
| 1 Einleitung - Grundlagen zur Hypertonie .....   | 12  |
| 1.1 Definition und Epidemiologie .....   | 12  |
| 1.2 Einteilung.....  | 12  |
| 1.3 Physiologie.....   | 13  |
| 1.4 Pathophysiologie.....  | 17  |
| 1.5 Ätiologie und Einteilung.....  | 17  |
| 1.6 Klinik .....   | 20  |
| 1.7 Komplikationen .....   | 20  |
| 1.8 Diagnostik.....  | 21  |
| 2 Material und Methoden .....  | 24  |
| 3 Ergebnisse - Therapie .....  | 24  |
| 3.1 Zielblutdruck.....   | 25  |
| 3.2 Nicht-medikamentöse Therapie .....   | 26  |
| 3.3 Medikamentöse Therapie.....  | 26  |
| 3.3.1 Substanzklassen .....  | 27  |
| 3.4 Die Entwicklung der Therapie der Hypertonie.....   | 46  |
| 3.4.1 Die Entwicklung der Blutdruckmessung.....  | 47  |
| 3.4.2 Die Entwicklung der pharmakologischen Therapie der Hypertonie – Von den<br>ersten Wirkstoffen bis zum Stufenplan ..... | 51  |
| 3.4.3 Aktuelle europäische Leitlinie – die neuesten Änderungen .....   | 61  |
| 3.4.4 Vergleich aktueller internationaler Leitlinien – Europa versus USA.....  | 66  |
| 4 Diskussion .....   | 71  |
| 5 Literaturverzeichnis .....   | 76  |

## Glossar und Abkürzungen

|                    |   |
|--------------------|---|
| ABPM               | Ambulatory blood pressure monitoring                        |
| ACE                | Angiotensin-Converting-Enzym                                |
| ACE2/Ang(1-7)/MasR | Angiotensin-Converting-Enzym2/Angiotensin(1-7)/Mas-Rezeptor |
| ADH                | Antidiuretisches Hormon                                     |
| AHA                | American Heart Association                                  |
| ARB                | Angiotensin-Rezeptor-Blocker                                |
| AT                 | Angiotensin   |
| BD                 | Blutdruck   |
| Cl <sup>-</sup>    | Chlorid   |
| CO <sub>2</sub>    | Kohlenstoffdioxid   |
| COPD               | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung                      |
| CVD                | Cardiovascular disease = Herz-Kreislauf-Erkrankung          |
| ESC                | European Society of Cardiology                              |
| ESH                | European Society of Hypertension                            |
| H <sup>+</sup>     | Wasserstoff   |
| H <sub>2</sub> O   | Wasser  |
| HBPM               | Home blood pressure monitoring                              |
| HFrEF              | Heart Failure with reduced Ejection Fraction                |
| HZV                | Herzzeitvolumen   |
| IRAP               | insulinresistente Aminopeptidase                            |
| K <sup>+</sup>     | Kalium  |
| KHK                | Koronare Herzkrankheit                                      |
| KKB                | Kalziumkanalblocker, Kalziumantagonist                      |
| mÄq                | Milliäquivalent   |
| Na <sup>+</sup>    | Natrium   |
| NIH                | National Institutes of Health                               |
| nM                 | Nanomolar   |
| NO                 | Stickoxid   |
| NSAR               | Nichtsteroidale Antirheumatika                              |
| O <sub>2</sub>     | Sauerstoff  |
| pH-Wert            | potentia Hydrogenii, Potential des Wasserstoffs             |
| RAAS               | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System                         |

ZNS

Zentralnervensystem

# Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Übersicht über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System .....  | 15 |
| Quelle: modifiziert nach: <a href="https://smart.servier.com/smart_image/nephron-3/">https://smart.servier.com/smart_image/nephron-3/</a>   |    |
| <b>Abbildung 2:</b> Grundstruktur der Betablocker .....   | 29 |
| Quelle: <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beta-blockers_SAR.svg">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beta-blockers_SAR.svg</a> Zugriff am 17. Dezember 2021                          |    |
| <b>Abbildung 3:</b> Angriffsorte der einzelnen Diuretika .....  | 33 |
| Quelle: modifiziert nach: <a href="https://smart.servier.com/smart_image/nephron-3/">https://smart.servier.com/smart_image/nephron-3/</a>   |    |
| <b>Abbildung 4:</b> Zeitlicher Überblick über die wichtigsten Ereignisse in der Entwicklung der Blutdruckmessung .....  | 47 |
| Quelle: Eigene Darstellung  |    |
| <b>Abbildung 5:</b> Zeitlich Darstellung der Zulassungen ausgewählter antihypertensiver Wirkstoffe in den USA .....   | 53 |
| Quelle: George L.Bakris GL, Frohlich ED. The evolution of antihypertensive therapy: An overview of four decades of experience. J. Am. Coll. 1989;14 (7):1595-1608<br>DOI: 10.1016/0735-1097(89)90002-8. |    |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 1:</b> Einteilung der Hypertonie (4).....   | 13 |
| Quelle: modifiziert nach: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2018;36:1960   |    |
| <b>Tabelle 2:</b> Überblick unterschiedlicher Angriffspunkte antihypertoner Pharmaka.....  | 16 |
| Quelle: Eigene Darstellung   |    |
| <b>Tabelle 3:</b> Grenzwerte Behandlungsbeginn medikamentöse Therapie, primäres Therapieziel + Zielblutdruck (syst.) in Abhängigkeit vom Alter .....   | 25 |
| Quelle: modifiziert nach: Düsing R, Middeke M. Europäische Hypertonie-Leitlinie 2018: Ein Spiegel der schwierigen Datenlage. Dtsch Arztebl. 2018;115(26): A-1268   |    |
| <b>Tabelle 4:</b> Indikation zur medikamentösen Hochdrucktherapie.....   | 27 |
| Quelle: modifiziert nach: Weber T, Horn S, Perl S, Weiss T, Watschinger B, Slany J. Die neue amerikanische Hypertonie Guideline – wesentliche Inhalte und Bedeutung für Österreich. Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension – Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen [online]. 2018;22(1):7 |    |
| <b>Tabelle 5:</b> Einteilung der Antihypertensiva in fünf Gruppen .....  | 28 |
| Quelle: modifiziert nach: Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe – Pharmakologie und Toxikologie: Arterielle Hypertonie, 2. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2016;484   |    |
| <b>Tabelle 6:</b> Wichtige Vertreter der $\beta$ -Blocker .....  | 29 |
| Quelle: modifiziert nach: Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Bluthochdruck, 5. Auflage. Wien: Springer; 2012;63-68.   |    |
| <b>Tabelle 7:</b> Wichtige Vertreter in Österreich zugelassener Diuretika.....   | 32 |
| Quelle: Eigene Darstellung   |    |
| <b>Tabelle 8:</b> Übersicht der unterschiedlichen Wirkorte der einzelnen Diuretika .....   | 34 |
| Quelle: modifiziert nach: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Pharmakologie und Toxikologie: Diuretika, 18. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016; 254-255   |    |
| <b>Tabelle 9:</b> Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Diuretika .....  | 35 |
| Quelle: modifiziert nach: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Pharmakologie und Toxikologie: Diuretika, 18. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016; 254-263.  |    |
| <b>Tabelle 10:</b> Ausgewählte ACE-Hemmer, Prodrugs und aktive Formen (21).....  | 37 |
| Quelle: Eigene Darstellung   |    |
| <b>Tabelle 11:</b> Wichtige Vertreter in Österreich zugelassener Sartane.....  | 41 |
| Quelle: Eigene Darstellung   |    |
| <b>Tabelle 12:</b> Wichtige Vertreter in Österreich zugelassener Kalziumantagonisten.....  | 42 |

Quelle: modifiziert nach: Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Bluthochdruck, 5. Auflage. Wien: Springer; 2012;63-68.

**Tabelle 13:** Stufenplan für die Therapie der unkomplizierten Hypertonie (4)..... 65

Quelle: modifiziert nach: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens [online]. 2018;36:1992

**Tabelle 14:** Stufenplan für die Therapie der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (KHK) (4) ..... 66

Quelle: modifiziert nach: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens [online]. 2018;36:1992

**Tabelle 15:** Aktuelle Klassifikation des Blutdrucks: USA versus Europa (86)..... 68

Quelle: modifiziert nach: Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterielle Hypertonie: Diagnostik und Therapie. Dtsch Arztebl Int. 2018;115:557-67  
DOI: 10.3238/arztebl.2018.0557 Zugriff am 12. Oktober 2020

# **Zusammenfassung**

## **Titel**

Pharmakologische Behandlung der Hypertonie – Evidenzgrundlagen und Entwicklung des therapeutischen Managements

## **Hintergrund**

Hypertonie ist eine weltweit verbreitete Erkrankung mit hoher Inzidenz, welche aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung weiterhin zunimmt, und gleichzeitig einer der wichtigsten behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktoren. Dies hat das Bestreben zur Folge, die antihypertensive Therapie fortlaufend zu optimieren, und Behandlungsleitlinien sowie Medikamente stets dem neuesten Stand der Forschung anzupassen. Diese Arbeit beschreibt die Entwicklung der Hypertonie Therapie im Laufe der Jahrzehnte sowie die aktuellen europäischen Leitlinien, mit internationalen Vergleichen anhand amerikanischer Leitlinien.

## **Methoden**

Die Methodik dieser Arbeit beruht auf einer systematischen Literaturrecherche und dem Vergleich der ehemaligen und aktuellen Studienlage, wofür auf Fachliteratur aus Internetdatenbanken wie Google Scholar und PubMed, Fachzeitschriften, Lehrbüchern und Artikel aus Fachlexika zurückgegriffen wurde. In besagten elektronischen Datenbanken wurde nach den englischen Begriffen „Hypertension“, „Hypertension / drug therapy“, „Hypertension / therapy“, „arterial hypertension“ und „Antihypertensive Agents / therapeutic use“, sowie den deutschen Begriffen „Hypertonie“ und „Therapie“ gesucht.

## **Schlussfolgerung**

Jahrzehntelange Forschung in Bereichen der Blutdruckmessung sowie in der pharmakologischen antihypertensiven Therapie hat zu dem heutigen Stufenplan in der Behandlung von Bluthochdruck-Patientinnen und -Patienten geführt. Beim Vergleich der europäischen und amerikanischen Leitlinien lassen sich bei der Hypertonie-Therapie vereinzelt Unterschiede feststellen, die hauptsächlich Grenz- und Zielwerte des Blutdrucks betreffen. In den amerikanischen Leitlinien fallen die Grenzwerte bei der Klassifikation der Hypertonie deutlich niedriger aus, was zu einer strengeren Einteilung und in weiterer Folge zu einer größeren Anzahl von Hypertonikern und Hypertonikerinnen führt. Als Grund für die meisten Differenzen ist vor allem die SPRINT-Studie zu nennen, die von

Wissenschaftler diverser Länder sehr kontrovers diskutiert wird, was zu unterschiedlichen Konsequenzen in den Leitlinien der jeweiligen Länder führte.

**Schlüsselwörter**

Hypertonie, Betablocker, Diuretika, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Kalziumantagonisten

# **Abstract**

## **Title**

Pharmacological treatment of hypertension – the evidence base for therapeutic management

## **Background**

Hypertension is a chronic disease with a high incidence and one of the most important treatable cardiovascular risk factors. Therefore, medical research aims to continuously optimize antihypertensive therapy, treatment guidelines and medication based on the latest research. This thesis describes the development of hypertension therapy over the last decades as well as the current European guidelines, with comparisons to the American guidelines.

## **Methods**

The methodology of this work is based on a systematic literature search and the comparison of previous and current studies, for which, among other things, literature from internet databases such as Google Scholar and PubMed, medical journals, textbooks and articles from medical lexicons were used. The electronic databases were searched for the English terms “hypertension”, “hypertension / drug therapy”, “hypertension / therapy”, “arterial hypertension” and “antihypertensive drugs / therapeutic use”, as well as the German terms “Hypertonie” and “Therapie”.

## **Conclusion**

Decades of research in the areas of blood pressure measurement and pharmacological antihypertensive therapy have led to today’s stepped-care approach in the treatment of patients with high blood pressure. When comparing European and American guidelines, there are some differences in hypertension therapy, which mainly concern thresholds and target values for blood pressure. The main reason for most of these differences is the SPRINT study, on which the opinions of many scientists from various countries differed, which led to different consequences in the guidelines of the respective countries.

## **Keywords**

Hypertension, Beta Blockers, Diuretics, ACE Inhibitors, AT1 Antagonists, Calcium Antagonists

# 1 Einleitung – Grundlagen zur Hypertonie

## 1.1 Definition und Epidemiologie

Das Wort „Hypertonie“ stammt aus dem Griechischen und setzt sich aus dem Wortteil „Hyper-“ mit der Bedeutung übermäßig, über (etwas hinaus) (1), und „Ton-“, einem Wortteil mit der Bedeutung Druck, Spannung (2), zusammen.

Von arterieller Hypertonie spricht man, wenn die Spannungs- oder Druckverhältnisse im arteriellen Gefäßsystem über die physiologischen Werte hinaus erhöht sind (3). Im deutschen Sprachgebrauch werden als Synonyme oft auch lediglich Hypertonie, Hypertonus, Hypertension oder Bluthochdruck verwendet.

In den European Society of Cardiology (ESC) und European Society of Hypertension (ESH) Leitlinien von 2018 (4) sind die Grenzwerte, die überschritten werden müssen, um eine Hypertonie ersten Grades diagnostizieren zu können, mit 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch definiert (4). Weiters ist in den Leitlinien festgelegt, dass es sich bei der Hypertonie um einen Blutdruckwert handelt, bei dem die Vorteile einer Behandlung, sei es mittels Lifestylemodifikation oder medikamentös, eindeutig größer sind als die Risiken einer ebensolchen (4).

Mit einer Prävalenz von 30% bei Erwachsenen in Europa ist die arterielle Hypertonie nicht nur die häufigste internistische Erkrankung (5), sondern hat auch kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall und Koronare Herzkrankheit (KHK) zur Folge, die wiederum zu den Haupttodesursachen in den Industrieländern zählen (6). Die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie steht außerdem in Zusammenhang mit sozioökonomischem Status, Körpergewicht und Geschlecht, wobei vor allem Männer, aber zunehmend auch Frauen nach der Menopause betroffen sind (5).

## 1.2 Einteilung

In den Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) von 2018 wurde die Einteilung der Hypertonie folgendermaßen definiert (4):

**Tabelle 1: Einteilung der Hypertonie (4)**

| <b>Blutdruck-Kategorie</b>                   | <b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b> |            | <b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b> |
|--|--------------------------------------|------------|---------------------------------------|
| isolierte systolische Hypertonie             | ≥ 140                                | und        | < 90                                  |
| Hypertonie Grad 3 (schwere Hypertonie)       | ≥ 180                                | und / oder | ≥ 110                                 |
| Hypertonie Grad 2 (mittelschwere Hypertonie) | 160 – 179                            | und / oder | 100 – 109                             |
| Hypertonie Grad 1 (milde Hypertonie)         | 140 – 159                            | und / oder | 90 – 99                               |
| hochnormal                                   | 130 – 139                            | und / oder | 85 – 89                               |
| normal                                       | 120 – 129                            | und / oder | 80 – 84                               |
| optimal                                      | < 120                                | und        | < 80                                  |

Quelle: modifiziert nach: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2018;36:1960 (4)

In den ESH/ESC Leitlinien von 2018 (4) lautet die Empfehlung, ab Blutdruckwerten von 140/90 mmHg mit einer Therapie zu beginnen (7). Bei schwerer und mittelschwerer Hypertonie (Grad 2 und 3) sollte neben Lebensstilmaßnahmen unmittelbar mit einer medikamentösen Therapie gestartet werden, während bei milder Hypertonie (Grad 1) als erster Therapieansatz eine Änderung des Lebensstils über 3-6 Monate erfolgen sollte. Stellt sich keine Besserung der Blutdruckwerte ein, sollte eine medikamentöse antihypertensive Therapie begonnen werden. Weisen Grad 1 – Hypertoniker ein hohes Risiko oder Hypertonie vermittelte Organschäden auf, sollte eine medikamentöse Therapie zeitgleich mit Änderungen des Lebensstils begonnen werden (4). Bei Patientinnen und Patienten, die ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (insbesondere KHK), sollte bereits bei hochnormalen Blutdruckwerten eine medikamentöse Therapie erwogen werden (4).

### 1.3 Physiologie

Die Regulation des arteriellen Blutdrucks erfolgt durch ein komplexes Zusammenspiel von verschiedenen Mechanismen im menschlichen Körper. So bewirken Chemo-, Volumen- und Pressosensoren kurzfristige Anpassungen, indem sie Informationen über akute Änderungen an die Medulla oblongata weiterleiten, wodurch in Sekunden reaktive Anpassungen des Gefäßwiderstandes, der Herzfrequenz und der Inotropie ausgelöst

werden. Längerfristig reguliert die Niere den Blutdruck über den Wasser- und Elektrolythaushalt (8).

### **„Kurzfristige Regulation: neurogen über Kreislaufreflexe**

- Pressosensoren, lokalisiert in Karotissinus und Aortenbogenwand
- Volumensensoren, lokalisiert in den Atrien
- Chemosensoren, lokalisiert in Karotisgabel (Glomus caroticum) und Aortenbogen“ (8)

Pressosensoren: Dehnen sich Gefäßwände aufgrund eines Blutdruckanstiegs, registrieren die in der Aorta und im Karotissinus lokalisierten Dehnungssensoren diese Gefäßwanddehnung und bewirken eine Vasodilatation, was eine Reduktion des peripheren Widerstands und damit eine Senkung des Blutdrucks zur Folge hat. Ebenso kommt es zu einer Abnahme von Herzminutenvolumen und Herzfrequenz (8).

Volumensensoren: Bei vermehrter Füllung der Atrien reagieren Volumensensoren mit einer Dämpfung der Freisetzung von antidiuretischem Hormon (ADH) aus dem Hypothalamus, was in weiterer Folge ebenso eine Blutdrucksenkung zum Ziel hat (8).

Chemosensoren: Chemorezeptoren bewirken bei Registrierung eines Kohlenstoffdioxid- (CO<sub>2</sub>-) Anstiegs, eines Sauerstoff- (O<sub>2</sub>-) Abfalls und eines Abfalls des pH-Wertes eine Steigerung der Sympathikus-Aktivität, was in weiterer Folge zu einer Steigerung des Blutdrucks führt.

### **„Längerfristige Regulation: hormonell und renal**

- Kallikrein-Kinin-System
- Volumenregulation (Gauer-Henry-Reflex atriale, Dehnungs-Sensoren)
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System“ (8)

Auch das Gefäßendothel kann durch Freisetzung von Stickstoff-Monoxid (NO), welches in der glatten Gefäßmuskulatur lokal den Tonus herabsetzt, die Gefäßweite und somit auch die Durchblutung beeinflussen. Aufgrund der chemischen Instabilität von NO ist die Wirkung nur von kurzer Dauer (9).

Da das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eine sehr wichtige Rolle in der Regulation des Blutdrucks spielt, wird an dieser Stelle genauer darauf eingegangen.

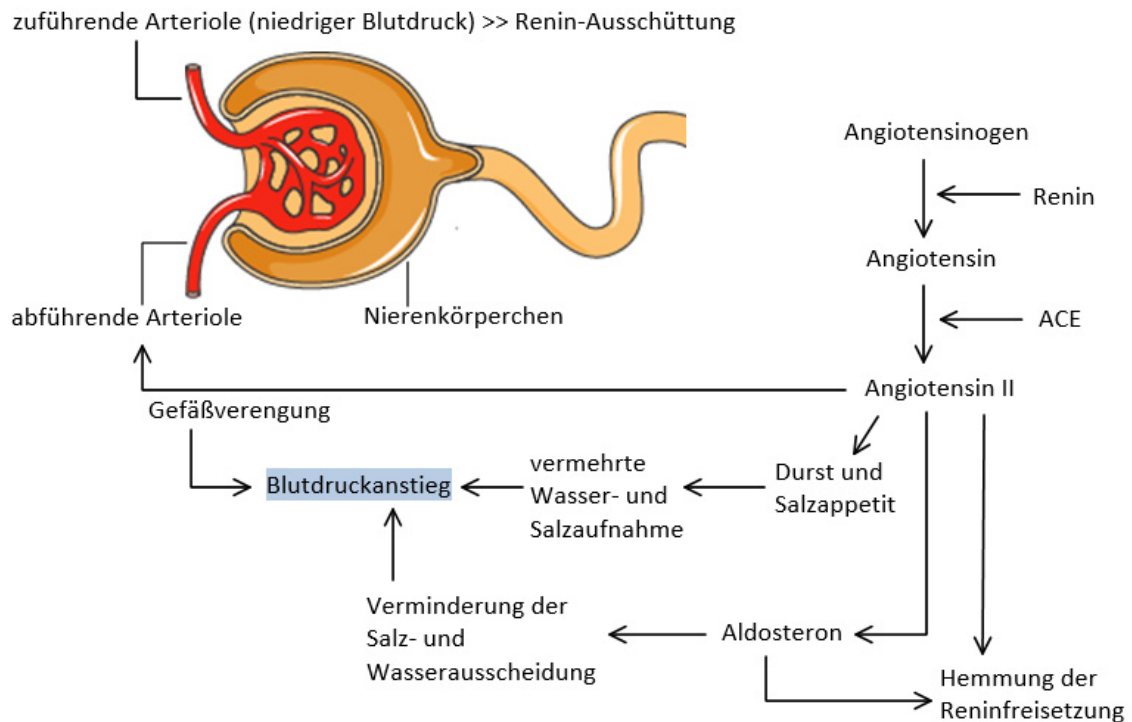


Abbildung 1: Übersicht über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System  
 Quelle: modifiziert nach: [https://smart.servier.com/smart\\_image/nephron-3/](https://smart.servier.com/smart_image/nephron-3/) (10)

**Renin** ist ein aus 340 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein. Es wird auf Höhe des juxtaglomerulären Apparates von Zellen des Vas afferens bei Abnahme des renalen Perfusionsdruckes oder der Natrium Konzentration, sowie aufgrund sympathischer Innervation über Beta-1-Rezeptoren in die Blutbahn ausgeschüttet. Das im Blut als Protease wirkende Renin spaltet von dem aus der Leber stammenden **Angiotensinogen** das **Angiotensin I (AT 1)** ab, welches biologisch unwirksam ist. Erst durch das Angiotensin-Conversions-Enzym (**ACE**) entsteht daraus **Angiotensin II (AT 2)**. Das ACE setzt jedoch nicht nur das Angiotensin I um, sondern z. B. auch Bradykinin, das durch die Abspaltung eines Dipeptids inaktiviert wird.

**Angiotensin II** bindet mit hoher Affinität an AT1- und AT2-Rezeptoren (11). Während physiologische und pathophysiologische Wirkungen, wie unter anderem auch der Blutdruckanstieg, über AT1-Rezeptoren vermittelt werden, handelt es sich beim AT2-Rezeptor um einen vorwiegend embryonalen Rezeptor, dessen Bindungsstellen ab dem Zeitpunkt der Geburt abnehmen (12).

Über den AT1-Rezeptor wirkt Angiotensin II sehr stark vasokonstriktorisch, was zu einer Steigerung des Gefäßwiderstandes und somit letztendlich auch zu einer Blutdruckerhöhung führt (13). Im intestinalen und renalen Gefäßgebiet ist eine besonders starke

Vasokonstriktion zu erkennen. Außerdem wird aus der Nebennierenrinde durch das Peptidhormon Angiotensin II die Aldosteron-Sekretion gefördert (11). Über die Aktivierung von Mineralocorticoid-Rezeptoren stimuliert Aldosteron unter anderem die Synthese von Kalium- und Natriumkanälen, was eine vermehrte Natrium- und Wasserrückresorption und in weiterer Folge eine Erhöhung des Blutvolumens zur Folge hat. Das führt zu einer Erhöhung des Blutdrucks (13). Des Weiteren löst Angiotensin II sowohl ein gesteigertes Durstgefühl als auch Salzhunger aus. Das führt folglich zu einer gesteigerten Wasser- und Salzaufnahme was ebenso in einer Blutdruckerhöhung resultiert. Über eine Stimulierung des Sympathikus trägt Angiotensin II zusätzlich zu einer Steigerung des Blutdrucks bei (11).

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bietet für die Therapie der Hypertonie viele Angriffspunkte für Pharmaka, über welche nachfolgende Tabelle einen Überblick verschaffen soll. In den jeweiligen Abschnitten der Substanzklassen wird auf die einzelnen Wirkmechanismen jeweils genauer eingegangen.

**Tabelle 2: Überblick unterschiedlicher Angriffspunkte antihypertoner Pharmaka**

| Substanz                           | Angriffspunkt  |
|------------------------------------|--|
| Betablocker                        | Blockade der Betarezeptoren (bei Hypertonie v.a. Typ 1 von Bedeutung)<br>→ Herzfrequenz ↓<br>→ Kontraktionskraft ↓<br>→ Herzminutenvolumen ↓   |
| Diuretika                          | Wirken an verschiedenen Abschnitten der Nierentubuli   |
| ACE-Hemmer                         | Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms<br>→ Angiotensin II ↓  |
| AT1-Rezeptorantagonisten (Sartane) | Kompetitive, selektive Hemmung des AT1-Rezeptors   |
| Kalziumantagonisten                | Hemmung des Kalzium-Ionen Einstroms in die glatten Muskelzellen<br>→ Vasodilatation<br>Hemmung der durch Angiotensin II induzierten Aldosteron-Freisetzung<br>→ verringerte Wasser- und Natriumretention |
| Alpha-1-Rezeptor-Antagonisten      | Hemmung der Alpha-1-Rezeptoren<br>→ Vasodilatation   |
| Alpha-2-Rezeptor-Agonisten         | Stimulation der Alpha-2-Rezeptoren<br>→ Hemmung des Sympathikus  |
| Renininhibitor                     | Hemmung des Enzyms Renin   |

Quelle: Eigene Darstellung

## 1.4 Pathophysiologie

Zu einer Blutdruckerhöhung tragen verschiedene Faktoren bei, generell kann eine Hypertonie jedoch als eine Störung des Regelkreises beschrieben werden, welcher den Blutdruck unter physiologischen Bedingungen konstant hält. Analog zum Ohm'schen Gesetz ( $\text{Spannung} = \text{Stärke} \times \text{Widerstand}$ ) kann der Blutdruck als Produkt von Herzzeitvolumen und Gefäßwiderstand verstanden werden. Sowohl ein erhöhtes Herzzeitvolumen als auch ein erhöhter peripherer Widerstand, sowie eine Kombination beider Faktoren können zu einer Hypertonie führen. Vor allem im fortgeschrittenen Alter führt eine Erhöhung des peripheren Widerstandes zu systolischer Hypertonie (5).

## 1.5 Ätiologie und Einteilung

Grundsätzlich unterscheidet man primäre und sekundäre Hypertonieformen. Während sich lediglich in 5 – 10% der Fälle eine Ursache feststellen lässt, wie es bei einer sekundären Hypertonie der Fall ist, finden sich bei 90 – 95% der Erkrankten keinerlei Gründe, die die Erhöhung des Blutdrucks erklären würden. Dabei handelt es sich um primäre Hypertonieformen (6).

### Primäre Hypertonie

Die Pathogenese der primären Hypertonie ist multifaktoriell. Neben genetischen Faktoren tragen auch Umwelteinflüsse oder der persönliche Lebensstil zur Entstehung bei. Hoher Kochsalzkonsum, psychischer Stress, niedrige Kalium- und Kalziumaufnahme, Adipositas, Alkohol und Rauchen zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren (6). Treten primäre Hypertonie, Adipositas und gestörter Fett- und Glukosestoffwechsel gemeinsam auf, so spricht man von einem „metabolischen Syndrom“, welches mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einhergeht. Im Gegensatz zur sekundären Hypertonie handelt es sich bei der primären Form um eine Ausschlussdiagnose (6). Meist wird diese Form der Hypertonie erst ab dem 30. Lebensjahr bemerkt (5), die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter. Während im jungen Alter vorwiegend Männer betroffen sind, überwiegt ab einem Alter von circa 60 Jahren die Anzahl an betroffenen Frauen.

Das metabolische Syndrom nimmt durch die mit ihm verknüpfte Insulinresistenz der quergestreiften Muskulatur und nachfolgender Hyperinsulinämie eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Hypertonie ein (5):

- Einerseits wirkt Insulin antinatriuretisch, wodurch es über vermehrte Wasserretention zu einer intravasalen Volumenzunahme kommt. Daraus resultiert wiederum eine Hyperzirkulation, welche im Initialstadium durch Autoregulation zu einer Erhöhung des peripheren Widerstands führt, was letztendlich in einem erhöhten Blutdruck resultiert (6).
- Andererseits erklärt Insulin, welches einen zellproliferativen Effekt besitzt, die Hypertrophie der glatten Gefäßmuskelzellen und Zunahme der Mediadicke in arteriellen Gefäßen, welche bei Hypertonie-Patientinnen und -Patienten zu beobachten sind, sowie die daraus resultierende Widerstandserhöhung (6).

Eine weitere wichtige Rolle bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie spielen die Nieren. Diese Erkenntnis beruht auf der Beobachtung, dass eine Transplantation einer Niere eines hypertensiven Spenders auf eine normotensive Patientin oder einen normotensiven Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit auch zu einer arteriellen Hypertonie des Empfängers führt. Weiters wurde beobachtet, dass die Gesamtzahl an Glomeruli bei Menschen, die an Hypertonie leiden, im Gegensatz zu normotensiven Menschen verringert ist, was zu einer relativen Überlastung der einzelnen Nephrone führt. Dies wiederum kann durch verstärkte Salz- und Wasserretention die Entstehung beziehungsweise den Fortschritt der Hypertonie begünstigen (6).

Auch eine erhöhte Reagibilität der Widerstandsgefäße trägt zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie bei. Bei den meisten Hypertoniepatientinnen und Hypertoniepatienten können erhöhte Natrium- und Kalziumkonzentrationen intrazellulär in verschiedenen Geweben nachgewiesen werden, denen Störungen des Natrium-Kalium-Austausches oder etwaiger anderer Natriumtransportmechanismen zugrunde liegen könnten (6).

Die im Gefäßendothel verminderte Synthese von NO könnte den erhöhten Gefäßtonus, der bei einer primären Hypertonie oft zu finden ist, erklären (6,9).

### Anpassungsvorgänge

Der Körper verfügt über einige Mechanismen, um sich einem erhöhten Blutdruck langfristig anzupassen, während der Blutdruck auf erhöhtem Niveau gehalten wird. Diese führen in einem Circulus vitiosus jedoch wiederum zur Erhaltung oder Progredienz des Hypertonus (6):

Bei Hypertonikern ist die Schwelle des **Barorezeptorreflexes** verschoben, was zur Folge hat, dass erhöhte Blutdruckwerte vom Organismus fälschlicherweise als normal registriert werden, und die durch einen Blutdruckanstieg ausgelöste Gefäßdilatation erst bei einem höheren Druckniveau eingeleitet wird (4,6).

Ebenso führt die chronische Druckbelastung zu einer **Hypertrophie der Widerstandsgefäße** und einer Zunahme der Mediadicke, was wiederum eine Blutdruckerhöhung begünstigt (6).

Im Zuge der renalen Autoregulation hält die **Niere** die glomeruläre Filtrationsrate und den renalen Blutfluss bei steigendem Blutdruck weitestgehend konstant. Jedoch steigt bereits bei gering erhöhtem Blutdruck die Natriumausscheidung stark an. Diese sogenannte „Drucknatriurese“ wirkt der Entstehung einer Hypertonie entgegen. Bei chronisch erhöhtem Blutdruck kann diese Druck-Natriurese-Beziehung allerdings gestört sein, wodurch die gleiche Steigerung der Salzausscheidung erst bei einem höheren Druckniveau erfolgt (6).

### Schädigungsvorgänge

Hypertonie bedingte Organschäden kommen durch zwei Mechanismen zustande: Zum einen begünstigen chronisch erhöhte Blutdruckwerte die Entstehung von Atherosklerose, zum anderen führt die Druckbelastung zu einem Umbau der Gefäß- und Herzmuskelarchitektur, welcher wiederum Komplikationen wie Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Aortendissektionen oder andere Gefäßschäden zur Folge hat (5,6).

### **Sekundäre Hypertonie**

Dieser Form der Hypertonie liegen spezifische Erkrankungen zugrunde, die sekundär zu Bluthochdruck führen. Nach erfolgreicher Therapie dieser Grunderkrankungen kann folglich auch der Hypertonus behoben sein. Die häufigsten zugrundeliegenden Erkrankungen sind kardiovaskulären, renalen oder endokrinen Ursprungs, aber auch das

obstruktive Schlafapnoe-Syndrom kann verantwortlich für die Entstehung einer sekundären Hypertonie sein (5).

Typische Erkennungsmerkmale für diese Form des Hochdrucks sind die Erstmanifestation vor dem 30. oder nach dem 55. Lebensjahr, eine Hypokaliämie, oder ein fehlender Therapieerfolg nach medikamentöser Mehrfachtherapie (6).

## **1.6 Klinik**

Während bei sekundären Hypertonieformen die Symptome der Grunderkrankung meist im Vordergrund stehen, verläuft die primäre Hypertonie oft über Jahre asymptomatisch, was die Früherkennung besonders erschwert (6). Zu den Frühsymptomen zählen unter anderem morgendliche Kopfschmerzen, Schwindel, Herzklopfen, Ohrensausen, Nasenbluten oder Belastungsdyspnoe (3). Da es sich dabei um sehr unspezifische Symptome handelt, bringen die Betroffenen diese oftmals nicht mit Bluthochdruck in Verbindung, und erkennen somit den Handlungsbedarf nicht. Nicht selten sind diese Symptome so mild ausgeprägt, dass für Patientinnen und Patienten die Nebenwirkungen der antihypertensiven Medikamente im Vordergrund stehen, zu denen Allergien, Schwindel oder gastrointestinale Probleme zählen (14). Dies führt immer wieder zu Unregelmäßigkeiten in der Medikamenteneinnahme, oder gar zum selbstständigen Abbruch der Therapie. Weitere Faktoren für eine mangelhafte Therapieadhärenz sind fehlendes Wissen der Patientinnen und Patienten sowohl über die Medikation als auch über die Erkrankung, sowie Unzufriedenheit mit der ärztlichen Beratung (14). In Österreich sind lediglich bis zu 40% aller Menschen, die einen erhöhten Blutdruck aufweisen, in ärztlicher Behandlung, und wiederum nur 40% dieser Patienten erreichen den therapeutisch angestrebten Zielblutdruck (14). Dies veranschaulicht, wie wichtig die Aufklärung der Bevölkerung bezüglich Hypertonie, sowie auch regelmäßige Kontrollen und Schulungen sind. Schwerere Komplikationen werden oft erst durch bereits entstandene Endorganschäden verursacht, und treten daher in bereits fortgeschrittenen Stadien auf.

## **1.7 Komplikationen**

Häufig sind erst die im späten Krankheitsverlauf auftretenden Komplikationen die Ursache, dass eine Hypertonie als solche erkannt wird. Die Wahrscheinlichkeit sekundärer,

symptomatischer Organmanifestationen korreliert sowohl mit der Höhe des Blutdrucks als auch mit der Zeitdauer des Bestehens. Sekundäre Organschäden treten bei unbehandelter Hypertonie bei ungefähr 40% der Hypertoniker nach 7-10 Jahren auf. Die Lebenserwartung kann dadurch um bis zu 20 Jahre verkürzt werden (6).

Mögliche Komplikationen sind:

- Endorganschäden
  - **Arterien:** Plaques (Bereich der Karotiden), KHK, Gefäßveränderungen am Augenhintergrund, Aortendissektion, Bauchaortenaneurysma
  - **Herz:** Linksherzinsuffizienz, hypertensive Herzkrankheit
  - **Nieren:** Hypertensive Nephropathie
  - **Gehirn:** hypertensive Massenblutung, zerebrale Ischämie (3)
- Hypertensive Krise
  - plötzlicher, starker lebensbedrohlicher Anstieg der Blutdruckwerte auf >180/120 mmHg bei erhöhten oder normalen Ausgangswerten (3)
  - keine Anzeichen eines akuten Organschadens
- Hypertensiver Notfall
  - plötzlicher, starker lebensbedrohlicher Anstieg der Blutdruckwerte auf >180/120 mmHg bei erhöhten oder normalen Ausgangswerten (3)
  - zusätzlich zentralnervöse Symptome, akute Gefahr für das Zentralnervensystem (ZNS), instabile Angina pectoris, Lungenödem, Akutes Koronarsyndrom, abnehmende Nierenfunktion, Anzeichen eines akuten hypertensiven Organschadens, etc. (3)

## 1.8 Diagnostik

Bereits ab dem 18. Lebensjahr und danach fünfjährlich sollte ein Screening auf eine arterielle Hypertonie durchgeführt werden, um die Erkrankung so früh wie möglich erkennen, und Spätfolgen durch rechtzeitige Therapie vermeiden zu können. Wird bereits hochnormaler Blutdruck festgestellt, so sollte die Screeninguntersuchung jährlich durchgeführt werden.

Weiters soll bei bereits diagnostizierter Hypertonie der Schweregrad bestimmt, sowie zwischen primärer und sekundärer Hypertonie unterschieden werden.

Außerdem sollen weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, Folge- und Begleiterkrankungen sowie klinische Organschäden rechtzeitig erkannt werden (5).

Das wichtigste diagnostische Mittel in der Hypertoniediagnostik ist die Blutdruckmessung. Dabei unterscheidet man die von einem Arzt durchgeführte Messung des Blutdrucks in der Praxis, die von Patientinnen und Patienten selbst durchgeführte Messung unter häuslichen Bedingungen, die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung und Blutdruckmessung unter definierter Belastung (5).

Ebenso wird zwischen der direkten und der indirekten Messung unterschieden. Die direkte oder blutige Methode erfolgt mittels Statham-Druckwandler, und wird in erster Linie auf der Intensivstation, während Operationen oder bei Herzkatheteruntersuchungen angewandt. Die indirekte Methode erfolgt mittels aufblasbarer Blutdruckmanschette nach Riva-Rocci.

Als Messgeräte kommen sowohl automatische Handgelenksmessgeräte, mechanische Geräte als auch oszillatorisch messende Vollautomaten zum Einsatz (5).

Die Diagnose der Hypertonie sollte laut ESH/ESC Leitlinien von 2018 (4) sowohl auf wiederholten Praxismessungen (Office-Blutdruck) als auch auf Messungen außerhalb der Praxis, beispielsweise im häuslichen Umfeld (HBPM = Home blood pressure monitoring) oder als 24 Stunden Messung (ABPM = Ambulatory blood pressure monitoring) durchgeführt, beruhen (4).

In der ärztlichen Praxis werden hauptsächlich auskultatorische Methoden oder oszillometrische, automatische oder halbautomatische Blutdruckmessgeräte angewandt. Zunächst sollte der Blutdruck an beiden Oberarmen mit einer geeigneten Manschette gemessen werden. Signifikante und konstante Unterschiede der beiden (am besten gleichzeitig gemessenen) systolischen Werte (beispielsweise  $>15$  mmHg) sind mit einem größeren kardiovaskulären Risiko assoziiert, höchstwahrscheinlich aufgrund einer atheromatösen Gefäßerkrankung (4).

Alternativ gibt es unbeaufsichtigte Praxismessungen, die einerseits die Reproduzierbarkeit der Blutdruckmessungen verbessern, andererseits den Weißkitteleffekt reduzieren (4). Ein Weißkitteleffekt liegt vor, wenn der gemessene Blutdruck bei Patientinnen und Patienten in der Klinik oder Arztpraxis über dem normalen Niveau der Patientinnen oder des Patienten liegt, nur weil er von einem Arzt ermittelt wird.

Eine Variante der Blutdruckmessung außerhalb der Praxis stellen häusliche Messungen (HBPM) dar. Diese Messungen mit einem halbautomatischen, validierten Blutdruck-Monitor sollen an 3 – 7 aufeinanderfolgenden Tagen vor jedem Klinikbesuch, jeweils morgens und abends, erfolgen. Nach fünfminütiger Ruhephase sollen in einem Abstand von 1-2 Minuten jeweils zwei Messungen im Sitzen durchgeführt werden, wobei Arm und Rücken optimalerweise gestützt werden (4).

Eine zweite Möglichkeit den Blutdruck außerhalb der Praxis zu messen, stellt die ambulante Blutdruckmessung (ABPM) dar, welche üblicherweise über einen Zeitraum von 24 Stunden in Verwendung ist. Das Gerät misst den Blutdruck in 15- bis 30-minütigen Intervallen, und liefert die durchschnittlichen Blutdruckwerte für Tag, Nacht und 24 Stunden. Die Aktivitäten und Schlafenszeiten der Patientinnen und Patienten können ebenfalls als eine Art Tagebuch aufgenommen werden. Für eine zulässige Messung sind mindestens 70% verwendbare Blutdruckaufzeichnungen notwendig (4).

Für die Diagnose der Hypertonie muss man unterscheiden, ob die Messungen in der Praxis, im häuslichen Umfeld (HBPM) oder als 24 Stunden Messungen (ABPM) durchgeführt wurden. Während bei Messungen durch HBPM der Blutdruck  $\geq 135$  mmHg systolisch und  $\geq 85$  mmHg diastolisch betragen muss um die Diagnose Hypertonie stellen zu können, muss der Blutdruck bei der ambulanten Messung (ABPM)  $\geq 130/80$  mmHg über 24 Stunden,  $\geq 135/85$  mmHg über den Tagesverlauf oder  $\geq 120/70$  mmHg nachts betragen (4). Bei der Praxismessung wird eine Hypertonie erst ab den Werten von  $\geq 140$  mmHg systolisch und  $\geq 90$  mmHg diastolisch diagnostiziert (5), da man die Aufregung und Nervosität der Patientinnen und Patienten nicht außer Acht lassen darf, welche die Anwesenheit einer Person in weißem Kittel auslösen kann. Dieses Phänomen, dass Patientinnen und Patienten ausschließlich bei in der Klinik vorgenommenen Messungen hypertensive Blutdruckwerte aufweisen ( $>20/10$  mmHg höher als ambulant oder selbst durchgeführte Messungen), wird als „Weißkittelhypertonie“ bezeichnet. Alleine der Umstand, dass anstelle des Arztes eine Krankenschwester die Messung durchführt, kann schon zu einer Milderung der Weißkittelhypertonie beitragen (15). Ist das Gegenteil der Fall, nämlich dass Patientinnen und Patienten bei der Praxismessung normale Blutdruckwerte aufweisen, während diese bei Messungen außerhalb der Praxis (ABPM oder HBPM) erhöht sind, so spricht man von einer „maskierten Hypertonie“. Nahezu 15%

der Patientinnen und Patienten, die bei der Praxismessung einen normalen Blutdruck aufweisen, sind davon betroffen (4).

## **2 Material und Methoden**

Diese Diplomarbeit stellt eine Übersichtsarbeit in Form einer systematischen Literaturrecherche dar. Durch den Vergleich der ehemaligen und aktuellen Studienlage und daraus resultierender Publikationen wurde die Entwicklung der Behandlung der Hypertonie abgeleitet, aktuell gebräuchliche Substanzklassen dargestellt und die aktuellen Leitlinien aus international unterschiedlichen Blickwinkeln beleuchtet. Für Literaturquellen wurde Fachliteratur aus Lehrbüchern, Internetdatenbanken (Google Scholar, PubMed) und Fachzeitschriften sowie Artikel aus Fachlexika herangezogen. Um eine bestmögliche Filterung der Ergebnisse in besagten elektronischen Datenbanken zu erzielen, wurden englische Suchbegriffe wie „Hypertension“, „Hypertension / drug therapy“, „Hypertension / therapy“, „arterial hypertension“ oder „Antihypertensive Agents / therapeutic use“, sowie deutsche Suchbegriffe wie „Hypertonie“ oder „Therapie“ verwendet. Nach Durchsicht der somit gefundenen Abstracts wurden als relevant befundene Publikationen vollständig gelesen und Literaturverzeichnisse bezüglich weiterer bedeutsamer Quellen analysiert.

## **3 Ergebnisse – Therapie**

Die dauerhafte Senkung des Blutdrucks auf Normalwerte hat an erster Stelle das Ziel, kardiovaskuläre Komplikationen so gut wie möglich zu verhindern (5), um die hypertoniebedingte Morbidität und Mortalität zu senken (6). Vor allem bei älteren Patientinnen und Patienten, die an isolierter systolischer Hypertonie leiden, ist dies von großer Bedeutung (6).

Bei der sekundären Hypertonie steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund (6).

Die Hypertonie ist jedoch nur einer von zahlreichen Faktoren, die das kardiovaskuläre Gesamtrisiko beeinflussen. Weitere Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Begleiterkrankungen und Endorganschäden, und in weiterer Folge von kardiovaskulären Ereignissen erhöhen, sind Geschlecht (Männer > Frauen),

Bewegungsmangel, Diabetes mellitus, Rauchen, eine positive Familienanamnese, das Alter, eine frühe Menopause, das Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin, Harnsäure, Puls, Übergewicht sowie psychosoziale Faktoren (4,16). Aus der Gesamtheit dieser Faktoren sowie der Höhe des Blutdrucks ergibt sich eine Risikostratifizierung der Hypertonie. Abhängig von der Art und Anzahl der Risikofaktoren und der Blutdruckhöhe lässt sich ein Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, bezogen auf 10 Jahre, ableiten. Es wird ein geringgradig erhöhtes Risiko, mittelgradig erhöhtes Risiko und ein hochgradig erhöhtes Risiko unterschieden. Diese Risikostratifizierung wird für die Entscheidungsfindung bezüglich der Art der Primärbehandlung herangezogen (16).

### 3.1 Zielblutdruck

Laut ESH/ESC Leitlinien von 2018 (4) gilt für alle Patientinnen und Patienten ein Zielblutdruck von <140/90 mmHg. Wird die antihypertensive Therapie von der Patientin bzw. dem Patienten gut vertragen, so kann als Zielwert 130/80 mmHg angestrebt werden, sofern die Patientin bzw. der Patient das 65. Lebensjahr noch nicht überschritten hat (4,5). Es ist jedoch darauf zu achten, dass die untere Grenze von 120/70 mmHg nicht unterschritten wird, da dies zu stärkeren Nebenwirkungen führen würde. Daher sind regelmäßige labormedizinische sowie klinische Kontrollen essentiell (5).

**Tabelle 3: Grenzwerte Behandlungsbeginn medikamentöse Therapie, primäres Therapieziel + Zielblutdruck (syst.) in Abhängigkeit vom Alter**

|                          |                                    |                |                 |
|--------------------------|------------------------------------|----------------|-----------------|
| 150 – 160mmHg systolisch |                                    |                |                 |
| 140 – 150mmHG systolisch | Behandlungsbeginn: $\geq 140$ mmHg |                | $\geq 160$ mmHg |
| 130 – 140mmHg systolisch | primäres Therapieziel              |                | 130 – 140 mmHg  |
| 120 – 130mmHg systolisch | 120 – 130 mmHg                     | 120 – 140 mmHg |                 |
| 110 – 120mmHg systolisch |                                    |                |                 |
|                          | 18 – 65 Jahre                      | >65 – 79 Jahre | $\geq 80$ Jahre |

Behandlungsbeginn 18 – 79 Jahre:  $\geq 140$  mmHg

Behandlungsbeginn  $\geq 80$  Jahre:  $\geq 160$ mmHg

primäres Therapieziel: 140mmHg systolisch (strichlierte Linie)

Zielblutdruck: 18 – 65 Jahre: 120 – 130mmHg, >65-79 Jahre: 120 – 140mmHg;  $\geq 80$  Jahre: 130 – 140mmHg

Quelle: modifiziert nach: Düsing R, Middeke M. Europäische Hypertonie-Leitlinie 2018: Ein Spiegel der schwierigen Datenlage. Dtsch Arztebl. 2018;115(26): A-1268 (7)

## 3.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Jede Form der Hypertonie wird initial mit einer nicht-medikamentösen Basistherapie begonnen. Diese besteht aus allgemeinen Maßnahmen, die eine Senkung des Blutdrucks zur Folge haben (5):

- Gewichtsnormalisierung: ein Body Mass Index von ca. 25 kg/m<sup>2</sup> soll angestrebt werden
- Mediterrane Kost
- Salzarme Diät
- Reduzierung hypertoniebegünstigender Medikamente auf das notwendigste: beispielsweise NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika), Kortikosteroide, Ovulationshemmer, Erythropoetin
- Dynamisches Ausdauertraining
- Lifestyle Modifikation: Kaffeekonsum, Alkoholkonsum und Rauchen so gut wie möglich reduzieren oder einstellen
- Behandlung bzw. Beseitigung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren: beispielsweise Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie (5)

## 3.3 Medikamentöse Therapie

Bei einigen Patientinnen und Patienten ist eine rein nicht-medikamentöse Basistherapie nicht ausreichend. Zur Indikationsstellung für eine medikamentöse antihypertensive Therapie werden das Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen, die Blutdruckhöhe, sowie das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in den darauffolgenden zehn Jahren herangezogen (17).

**Tabelle 4: Indikation zur medikamentösen Hochdrucktherapie**

| Patientinnen- / Patientengruppe                          | Blutdruckwert                                  | Behandlungsziel    |
|--|--|--------------------|
| Manifeste kardiovaskuläre Erkrankung                     | syst. BD > 130mmHg und/oder diast. BD > 80mmHg | Sekundärprävention |
| 10-Jahres-Risiko kardiovaskuläre Erkrankungen (>10%)     | syst. BD > 130mmHg und/oder diast. BD > 80mmHg | Primärprävention   |
| 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (<10%) | syst. BD > 140mmHg und/oder diast. BD > 90mmHg | Primärprävention   |

Syst. BD = systolischer Blutdruck; diast. BD = diastolischer Blutdruck

Quelle: modifiziert nach: Weber T, Horn S, Perl S, Weiss T, Watschinger B, Slany J. Die neue amerikanische Hypertonie Guideline – wesentliche Inhalte und Bedeutung für Österreich. Journal für Hypertonie – Austrian Journal of Hypertension – Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen [online]. 2018;22(1):7 (17)

Meist ist eine medikamentöse Therapie lebenslang erforderlich, nur in Ausnahmefällen ist es möglich, die Medikation nach Normalisierung des Blutdrucks über einen gewissen Zeitraum kontrolliert einzustellen (6). Essenziell ist eine ausführliche Aufklärung der Patientinnen und Patienten über Therapieziel und Dauer, da eine lange und konsequente Mitarbeit der Patientinnen und Patienten erforderlich für einen Therapieerfolg ist. Auch über die vor allem anfangs auftretenden Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Antriebsarmut muss informiert werden, um bestmögliche Voraussetzungen für eine gute Therapieadhärenz zu schaffen (5).

### 3.3.1 Substanzklassen

Grundsätzlich steht für die antihypertensive Therapie eine Vielzahl von Arzneimitteln zur Verfügung, die man in fünf Hauptgruppen unterteilen kann (16). Einige der Substanzen gehören zwei Gruppen gleichzeitig an.

**Tabelle 5: Einteilung der Antihypertensiva in fünf Gruppen**

|                 | <b>Wirkungsweise</b>   | <b>Beispiele</b>  |
|-----------------|--|---|
| <b>Gruppe 1</b> | Reduktion der Sympathikusaktivität   | <b>Alpha-1-Rezeptor-Antagonisten</b><br>(Prazosin, Doxazosin, Urapidi)<br><b>Alpha-2-Rezeptor-Agonisten</b><br>(Clonidin, Moxonidin, $\alpha$ -Methyldopa)<br><b>Reserpin</b><br><b>Betablocker</b><br>(Bisoprolol, Metoprolol, Carvedilol) |
| <b>Gruppe 2</b> | Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes und des Herzzeitvolumens über eine Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens und des Tonus der Widerstandsgefäße   | <b>Diuretika</b> , vor allem <b>Thiazide</b><br>(Chlortalidon, Hydrochlorothiazid)  |
| <b>Gruppe 3</b> | Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes über eine Verminderung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur<br><br>Kalziumkanalblocker wirken zusätzlich natriuretisch und hemmen die durch Angiotensin II induzierte Freisetzung von Aldosteron | <b>Vasodilatoren</b><br>Minoxidil<br>Ca <sup>2+</sup> -Kanalblocker<br>Dihydralazin   |
| <b>Gruppe 4</b> | Suppression der Funktion des Renin-Angiotensin-Systems   | <b>Beta-1-Rezeptor-Antagonisten</b><br>(Bisoprolol, Metoprolol)<br><b>AT1-Rezeptor-Antagonisten</b><br>(Valsartan, Losartan, Irbesartan)<br><b>ACE-Hemmstoffe</b><br>(Enalapril, Ramipril, Lisinopril)<br><b>Aliskiren</b>                  |
| <b>Gruppe 5</b> | Reduktion der Aktivität des Sympathikus über Wirkmechanismen im Zentralnervensystem  | <b>Alpha-1-Rezeptor-Antagonisten</b><br>(Prazosin, Doxazosin, Urapidil)<br><b>Alpha-2-Rezeptor-Agonisten</b><br>(Moxonidin, Clonidin, $\alpha$ -Methyldopa)<br><b>Reserpin</b>  |

AT1 = Angiotensin 1; ACE = Angiotensin-Converting-Enzym

Quelle: modifiziert nach: Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe – Pharmakologie und Toxikologie: Arterielle Hypertonie, 2. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2016;484 (16)

Im folgenden Abschnitt sollen jene Therapeutika der antihypertensiven Therapie, welche hauptsächlich zum Einsatz kommen, jeweils mit einigen wichtigen Vertretern der einzelnen Gruppen, näher beleuchtet werden. Dazu zählen Betablocker, Diuretika, ACE-Hemmer (ACE=Angiotensin-Converting-Enzym), AT1-Rezeptorantagonisten (Sartane) und Kalziumantagonisten.

### 3.3.1.1 $\beta$ -Blocker

#### 3.3.1.1.1 Substanzen

**Tabelle 6: Wichtige Vertreter in Österreich zugelassener  $\beta$ -Blocker**

| Unselektive Betablocker   | Beta-1-selektive Betablocker   | Betablocker mit zusätzlicher vasodilatierender Komponente                        |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Propranolol</li><li>• Carvedilol (zusätzliche <math>\alpha</math>1-Hemmung)</li><li>• Sotalol</li><li>• Timolol</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Atenolol</li><li>• Bisoprolol</li><li>• Metoprolol</li><li>• Esmolol</li><li>• Betaxolol</li><li>• Nebivolol</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nebivolol</li><li>• Carvedilol</li></ul> |

Quelle: modifiziert nach: Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Bluthochdruck, 5. Auflage. Wien: Springer; 2012;63-68. (18)

Folgende Abbildung zeigt die Grundstruktur der Betablocker (19):

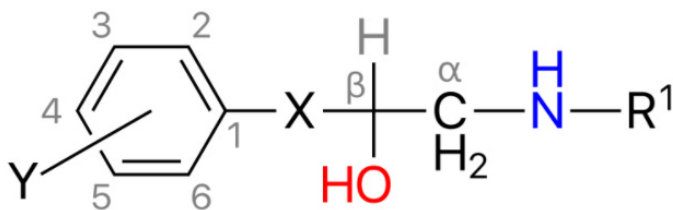


Abbildung 2: Grundstruktur der Betablocker

Quelle: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beta-blockers\\_SAR.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beta-blockers_SAR.svg) Zugriff am 17. Dezember 2021 (19)

Abhängig von ihrer Rezeptoraffinität kann man die  $\beta$ -Blocker in selektive Antagonisten (blockieren  $\beta$ 1-Rezeptoren) und nicht-selektive Antagonisten (blockieren  $\beta$ 1- und  $\beta$ 2-Rezeptoren) einteilen. Für die meisten „ $\beta$ 1-selektiven“ Betablocker beträgt der  $\beta$ 1: $\beta$ 2-Selektivitätsfaktor ungefähr 30(–60). Die  $\beta$ 1-vermittelten Effekte werden demnach in 30(–60)-fach niedrigeren Konzentrationen gehemmt als  $\beta$ 2-vermittelte Wirkungen. Dies hat zur Folge, dass es bei gleichen Plasmaspiegeln zu ungleich starken Wirkungen an den verschiedenen Rezeptoren kommt. Aufgrund der guten antihypertonen Effekte und des günstigeren Nebenwirkungsprofils werden für die Therapie der Hypertonie  $\beta$ 1-selektive  $\beta$ -Blocker gegenüber unselektiven Beta-Blockern bevorzugt (13).

### **3.3.1.1.2 Pharmakokinetik**

Hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik weisen die verschiedenen  $\beta$ -Blocker unterschiedliche Eigenschaften auf. Zur Veranschaulichung der Variationsbreite der einzelnen Substanzen dient der Vergleich von Metoprolol, mit einer Halbwertszeit von 3-4 Stunden und einer oralen Bioverfügbarkeit von 30-50%, und Bisoprolol, welches eine Halbwertszeit von 10-12 Stunden und eine deutlich erhöhte orale Bioverfügbarkeit von 90% aufweist. Die Struktur des aromatischen Molekülanteils ist ausschlaggebend für den metabolischen Abbau der einzelnen  $\beta$ -Blocker. Eine Hydroxylierung am Ring und eine nachfolgende Kopplung stehen oft im Vordergrund des Abbaus. Durch einen unterschiedlich schnellen Abbau optischer Enantiomere ergibt sich bei den einzelnen Metaboliten ein unterschiedliches Enantiomeren-Verhältnis (20)(21).

### **3.3.1.1.3 Wirkungsmechanismus**

Der Wirkmechanismus der  $\beta$ -Blocker erfolgt durch eine kompetitive Hemmung der Bindung adrenerger Transmitter wie Adrenalin und Noradrenalin an den  $\beta$ -Rezeptoren (13). Über die Blockierung der  $\beta_1$ -Rezeptoren reduzieren  $\beta$ -Blocker die Herzfrequenz, die Kontraktionskraft des Herzens und das Herzminutenvolumen (18). Außerdem vermindern sie durch eine Reduktion des zentralen Sympathikotonus einen durch eine Sympathikuserregung bedingten erhöhten Sauerstoffverbrauch (antiischämische Wirkung). In der antihypertensiven Therapie macht man sich auch die durch  $\beta$ -Blocker erzielte Verminderung der  $\beta_1$ -Rezeptor-vermittelten Reninfreisetzung zunutze (13). Eine Blockade von in den peripheren Gefäßen befindlichen  $\beta_2$ -Rezeptoren führt zum Anstieg des peripheren Widerstandes. Dies ist der Grund, weshalb  $\beta$ -Blocker, die eine gewisse  $\beta_1$ -Selektivität aufweisen, bevorzugt werden (18).

### **3.3.1.1.4 Klinische Anwendung**

Verglichen mit anderen blutdrucksenkenden Medikamenten sind Betablocker bezüglich der Prävention schwerer kardiovaskulärer Ereignisse gleichwertig, jedoch haben sie eine geringere Wirksamkeit hinsichtlich der Prävention eines Schlaganfalles (4).

Neben der antihypertensiven Therapie finden  $\beta$ -Blocker unter anderem auch in der Behandlung von koronarer Herzkrankheit, Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz,

Glaukom (vor allem Timolol senkt die Kammerwasserproduktion), Hyperthyreose oder als Migräneprophylaxe Anwendung (13).

#### **3.3.1.1.5 Nebenwirkungen**

Die meisten Nebenwirkungen werden durch eine Blockade von  $\beta_2$ -Rezeptoren verursacht. Bei Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma bronchiale kann dies zu einer Bronchokonstriktion mit lebensbedrohlicher Atemnot führen, weshalb unselektive  $\beta$ -Blocker in diesem Fall kontraindiziert sind. Bei Diabetikern können  $\beta$ -Blocker Warnsymptome einer Hypoglykämie, wie Zittern oder Tachykardie, verschleiern, und die Glukosebereitstellung aus der Leber, die durch Adrenalin vermittelt wird, verzögern. Zudem führt die durch eine Blockade vaskulärer  $\beta$ -Rezeptoren bedingte Vasokonstriktion zu kalten Extremitäten sowie chronischen Durchblutungsstörungen.

Zu Nebenwirkungen, die durch eine Blockade von  $\beta_1$ -Rezeptoren verursacht werden, zählen Hypotonie, Bradykardie und AV-Blockierung.

Außerdem können depressive Verstimmung, Kopfschmerzen und Potenzstörungen durch  $\beta$ -Blocker ausgelöst werden (13).

#### **3.3.1.1.6 Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen treten beispielsweise bei gleichzeitiger Verabreichung von Antiarrhythmika auf, wobei es zu bradykarden Herzrhythmusstörungen kommen kann. Die gleichzeitige Gabe von vasodilatierenden Substanzen hat eine Hypotonie zur Folge und  $\beta$ -Sympathomimetika, wie beispielsweise Salbutamol, hemmen die  $\beta$ -blockierende Wirkung (18).

#### **3.3.1.1.7 Kontraindikationen**

Absolute Kontraindikationen für die antihypertensive Therapie mit  $\beta$ -Blockern stellen jeder hochgradige atrioventrikuläre oder sinoatriale Block, Asthma sowie Bradykardie (Herzfrequenz  $<60$  Schläge/Minute) dar, während Glukoseintoleranz, das metabolische

Syndrom und körperlich aktive Patientinnen und Patienten beziehungsweise Athletinnen und Athleten zu den relativen Kontraindikationen zählen (4).

### 3.3.1.2 Diuretika

#### 3.3.1.2.1 Substanzen

**Tabelle 7: Wichtige Vertreter in Österreich zugelassener Diuretika**

| Osmotische Diuretika  | Carboanhydrasehemmer   | Kaliumsparende Diuretika  |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mannitol</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetazolamid</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amilorid</li> <li>• Aldosteron-Antagonisten: Spironolacton, Eplerenon</li> <li>• Triamteren</li> </ul> |
| Schleifendiuretika  | Thiazid-Diuretika  | Thiazid-ähnliche Diuretika  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bumetanid</li> <li>• Furosemid</li> <li>• Torasemid</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrochlorothiazid</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlortalidon</li> <li>• Indapamid</li> <li>• Xipamid</li> </ul>  |

Quelle: Eigene Darstellung

#### 3.3.1.2.2 Pharmakokinetik

Die orale Bioverfügbarkeit der **Thiazide** ist hoch. Hydrochlorothiazid hat eine Resorptionsquote von etwa 65% (dieser Wert kann bei Herzinsuffizienz mit Stauung deutlich vermindert sein) und eine Plasma-Eliminationshalbwertszeit von 6 – 14 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration sowie aktive Sekretion im proximalen Teil des Tubulus, wodurch an den Tubulusepithelzellen eine hohe Konzentration vorliegt, was die vorwiegende Wirkung an den Nephronen erklärt. Erfolgt die Zufuhr oral, tritt die diuretische Wirkung in einer Zeitspanne von 2 Stunden ein, wobei das Wirkungsmaximum nach 3-6 Stunden erreicht ist und die Wirkdauer 6-12 Stunden beträgt. Der antihypertensive Effekt setzt erst nach einer Behandlungsdauer von 3-4 Tagen ein und klingt erst einige Tage nach Absetzen der Substanz ab (21).

Die Bioverfügbarkeit von einem **Schleifendiuretikum** wie Furosemid nach oraler Verabreichung ist sehr variabel. Normalerweise beträgt sie zwischen 30 und 70%. Zu mehr als 95% ist Furosemid an Plasmaeiweiß gebunden, der übrige freie Anteil wird unverändert glomerulär filtriert und schließlich über ein Anionentransportsystem tubulär ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt 0,5 – 2 Stunden (21). Nach peroraler Gabe setzt der diuretische Effekt innerhalb von 30 bis 60 Minuten ein, das

Wirkungsmaximum ist nach 1 – 2 Stunden erreicht und die Wirkdauer beträgt 6 Stunden. Rascher erfolgt der Wirkungseintritt nach intravenöser Zufuhr: Die Latenz bis zum Effekteintritt beträgt nur 15 Minuten und die Wirkdauer hält 1 – 2 Stunden an (21).

Triamteren, ein Beispiel eines **kaliumsparenden Diuretikums**, wird ausschließlich peroral verabreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 30%. Nach der Einnahme ist das Maximum des diuretischen Effekts etwa nach 2 Stunden erreicht. Triamteren wird im Organismus zu einem Großteil hydroxyliert und anschließend an Schwefelsäure gekoppelt, wobei das Kopplungsprodukt diuretisch etwa so wirksam ist wie die Ausgangssubstanz. Beide werden sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert, jedoch überwiegt der Hydroxytriamteren-Schwefelsäureester im Harn. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt für beide etwa 4 Stunden (21).

### 3.3.1.2.3 Wirkungsmechanismus

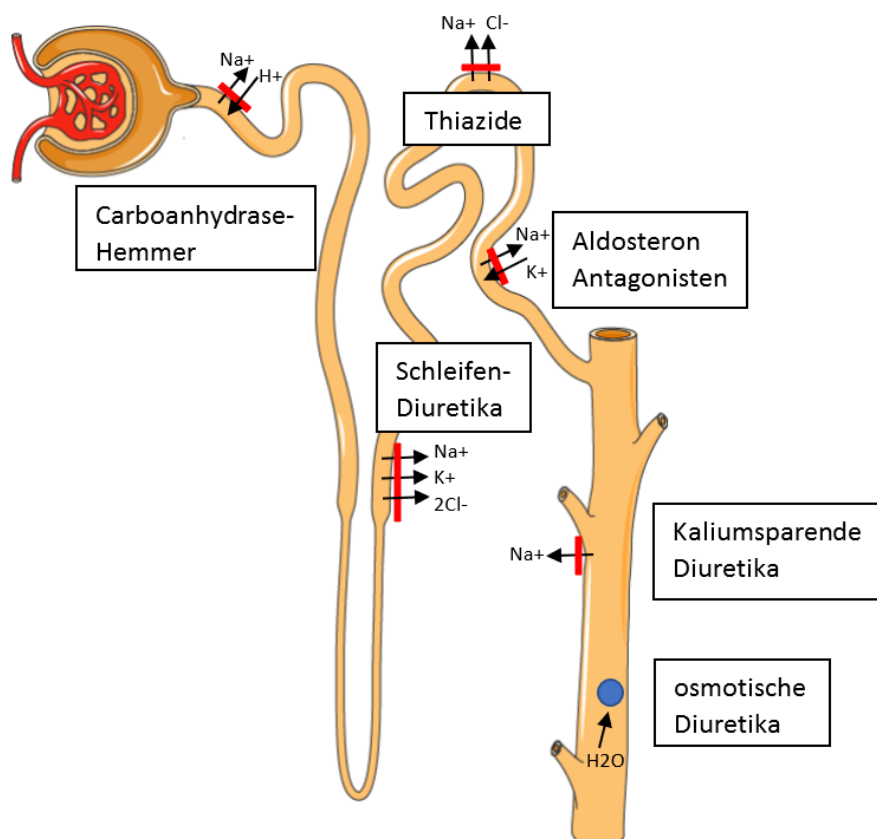


Abbildung 3: Angriffsorte der einzelnen Diuretika

Na<sup>+</sup> = Natrium, H<sup>+</sup> = Wasserstoff, Cl<sup>-</sup> = Chlorid, K<sup>+</sup> = Kalium, H<sub>2</sub>O = Wasser

Quelle: modifiziert nach: [https://smart.servier.com/smart\\_image/nephron-3/](https://smart.servier.com/smart_image/nephron-3/) (10)

**Tabelle 8: Übersicht der unterschiedlichen Wirkorte der einzelnen Diuretika**

| Diuretikum                | Wirkmechanismen / Wirkorte   |
|---------------------------|--|
| Osmotische Diuretika      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Renale Ausscheidung gemeinsam mit „osmotischem Äquivalent“ an Wasser</li></ul>   |
| Thiazid-Diuretika         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemmung von Natrium-Chlorid-Cotransportern in luminalen Membranen der im distalen Konvolut befindlichen Tubuluszellen</li><li>• Steigerung der renalen Kalium-Ausscheidung</li><li>• Verminderung der Kalzium-Ausscheidung</li></ul>                 |
| Schleifendiuretika        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemmung von Natrium-Kalium-2Chlorid-Cotransportern im dicken Abschnitt des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife</li><li>• gesteigerte Natriurese</li><li>• gesteigerte renale Kalium-Ausscheidung</li></ul>                                    |
| Kalium-sparende Diuretika | <ul style="list-style-type: none"><li>• Blockade der Natrium-Kanalproteine in den Verbindungstübli und in den Sammelrohren → Hemmung der Rückresorption von Natrium im Austausch gegen Kalium: Vermehrung der Natrium-Ausscheidung unter Kalium-Einsparung</li></ul>                         |
| Aldosteron-Antagonisten   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Blockade intrazellulärer Mineralocorticoid-Rezeptoren in Zellen der Verbindungstübli und Sammelrohren → Hemmung Aldosteron-induzierter Synthese von Transport-Proteinen</li><li>• Förderung der Natrium-Ausscheidung bei Kalium-Einsparung</li></ul> |
| Carboanhydrase-Hemmer     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemmung der Carboanhydrase (als diuretisches Prinzip geringe Bedeutung, Anwendung bei Glaukom)</li></ul>   |

Quelle: modifiziert nach: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Pharmakologie und Toxikologie: Diuretika, 18. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016; 254-255 (21)

Die durch Diuretika erzielte Senkung des Kochsalzbestandes des Körpers stellt einen wichtigen Punkt in der Hypertonietherapie dar. Durch eine vorwiegend auf Hemmung der Rückresorption basierenden Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung kommt es zu einer Verminderung des extrazellulären Volumens sowie des Herzzeitvolumens. Letzteres normalisiert sich nach einiger Zeit wieder, während der periphere Widerstand abgesenkt bleibt. In der antihypertensiven Therapie werden in erster Linie langwirksame Diuretika wie Chlorthalidon und Hydrochlorothiazid angewandt. Eine Kombination von Schleifendiuretika mit kaliumsparenden Diuretika wirkt dem Kaliumverlust entgegen (18).

### 3.3.1.2.4 Klinische Anwendung

Seit ihrer Einführung in den 1960er Jahren zählen Diuretika zu den Eckpfeilern der blutdrucksenkenden Behandlung und gehören auch heute noch zu den Medikamenten erster Wahl in der antihypertensiven Therapie. Bereits in geringer Dosis minimieren sie den peripheren Widerstand, ohne das extrazelluläre Volumen nennenswert zu vermindern, und senken somit auch den Blutdruck (13).

Bei der Prävention der Herzinsuffizienz scheinen Diuretika wirksamer zu sein als andere Wirkstoffklassen (4). Sie führen durch die diuretikainduzierte Reduktion des peripheren Widerstandes zu einer Erleichterung des Blutauswurfes aus dem Herzen (Senkung der Nachlast), und zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit (13).

Weitere Anwendung finden Diuretika in der Ödemausschwemmung, da sie durch eine Senkung des Plasmavolumens eine Steigerung des kolloidosmotischen Druckes und somit eine vermehrte Aufnahme von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn bewirken, sowie in der Prophylaxe einer Schockniere, indem sie durch die Anregung des Harnflusses eine Anurie verhindern sollen (13).

### 3.3.1.2.5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

**Tabelle 9: Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Diuretika**

| Substanzen         | Nebenwirkungen   | Kontraindikationen   |
|--------------------|--|--|
| Thiazid-Diuretika  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemein gute Verträglichkeit</li> <li>• gelegentlich Erbrechen, Magenbeschwerden, Durchfälle</li> <li>• Hypokaliämie durch renalen Kaliumverlust (in Extremfällen mit Alkalose verbunden)</li> <li>• Retention von Harnsäure (durch verminderte Sekretion im Tubulus) → bei Disposition für Gicht evtl. Auslösung von Anfällen</li> <li>• Verminderung der Glukosetoleranz</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gicht</li> <li>• Hypokaliämie</li> <li>• Glukoseintoleranz</li> </ul>                                     |
| Schleifendiuretika | <ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhte Viskosität des Blutes → Risiko einer erhöhten Thromboseneigung</li> <li>• Störung des Elektrolythaushaltes</li> <li>• Beeinträchtigung des Hörvermögens (veränderte Elektrolytzusammensetzung der Endolymphe)</li> <li>• Magen-Darm-Beschwerden</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorsicht bei zeitgleicher Gabe ototoxischer Antibiotika</li> <li>• Disposition für Osteoporose</li> </ul> |

|                           |  |  |
|---------------------------|--|--|
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypomagnesiämie (da Schleifendiuretika die renale Magnesium-Ausscheidung fördern)</li> <li>• Anstieg des Harnsäurespiegels</li> <li>• Hypokalziämie</li> </ul>              |  |
| Carboanhydrase-Hemmer     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verminderte Ausscheidung von Ammonium</li> <li>• Azidose durch den Basenverlust</li> <li>• Hemmung der Carboanhydrase-Hemmer durch die Azidose → Wirkungsverlust</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberzirrhose</li> </ul>  |
| Osmotische Diuretika      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exsikkosegefahr bei Überdosierung</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorsicht bei kardial bedingtem Lungenödem</li> <li>• Anurie</li> <li>• kardiale Dekompensation</li> </ul>           |
| Aldosteron - Antagonisten | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperkaliämie bis Kalium-Vergiftung</li> <li>• Hyponatriämie</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• eingeschränkte Nierenfunktion</li> </ul>  |
| Kalium-sparende Diuretika | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperkaliämie</li> <li>• Störungen des Magen-Darm-Trakts</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• gleichzeitige Einnahme von AT1-Rezeptor-Antagonisten / ACE-Hemmern</li> <li>• medikamentöse Kaliumzufuhr</li> </ul> |

ACE = Angiotensin-Converting-Enzym, AT1 = Angiotensin 1

Quelle: modifiziert nach: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Pharmakologie und Toxikologie: Diuretika, 18. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016; 254-263. (21)

### 3.3.1.2.6 Wechselwirkungen

#### Thiazid-Diuretika

Nebennierenrindenhormone sowie Laxanzienabusus können eine durch renale Kaliumausscheidung bedingte Hypokaliämie verschlimmern. Mit einer kaliumreichen Diät und oraler Zufuhr verdünnter Kaliumsalze organischer Säuren kann diese Gefahr vermindert werden (21).

#### Aldosteron Antagonisten

Aldosteron Antagonisten können eine durch ACE-Hemmer ausgelöste Hyperkaliämie verstärken. Vor allem in Kombination mit Natriuretika kann es zu einer Hyponatriämie kommen (21).

## Kaliumsparende Diuretika

Häufig werden kaliumsparende Diuretika mit Thiazid-Saluretika kombiniert, um die sich addierenden natriuretischen Effekte auszunutzen (21). Aufgrund der Gefahr einer Hyperkaliämie soll die Kombination mit ACE-Hemmern vermieden werden (18).

### 3.3.1.3 ACE – Hemmer

#### 3.3.1.3.1 Substanzen

Captopril ist der einzige ACE-Hemmer in Form eines Dipeptidanalogs. Ein Sulfhydrylrest fungiert als zinkbindende Gruppe, und die halbmaximale Hemmkonzentration beträgt ca. 20 nM (Nanomolar).

Kurze Zeit nach der klinischen Zulassung des Captoprils wurde Enalapril entwickelt, bei dem es sich, genauso wie bei allen weiteren ACE-Hemmern, um ein Tripeptidanalogs der C-terminalen Peptidkette von Angiotensin I handelt. Im Vergleich zu Captopril besitzt Enalapril eine längere Wirkdauer sowie einen verzögerten Wirkungseintritt, was darauf zurückzuführen ist, dass es sich bei Enalapril um ein Prodrug handelt. Um in die aktive Form umgewandelt zu werden, wird aus Enalapril, nach zuvoriger hydrolytischer Abspaltung einer Ethylgruppe, Enalaprilat freigesetzt. Dieses bindet nun mit Hilfe seiner Carboxylgruppe an das im aktiven Zentrum eines ACEs befindliche Zink. Aufgrund der besseren Resorption der veresterten Prodrug-Form und der daraus resultierenden besseren Bioverfügbarkeit, werden gebräuchliche ACE-Hemmer häufig in dieser Form verabreicht. Eine Ausnahme stellt Lisinopril dar, welches bereits in aktiver Form verabreicht wird. Fosinopril weist einen etwas anderen Wirkmechanismus auf, da es nach enzymatischer Umwandlung in Fosinoprilat über eine Phosphorylgruppe das im aktiven Zentrum des ACEs befindliche Zink bindet (22).

In folgender Tabelle sind weitere ACE-Hemmer mit ihrer jeweiligen aktiven Form angeführt:

**Tabelle 10: Wichtige Vertreter in Österreich zugelassener ACE-Hemmer**

| ACE – Hemmer |
|--------------|
| Lisinopril   |
| Ramipril     |
| Enalapril    |
| Fosinopril   |

Quelle: Eigene Darstellung

### 3.3.1.3.2 Pharmakokinetik

Bei nahezu allen ACE-Hemmern handelt es sich um Prodrugs (ausgenommen Captopril und Lisinopril), aus denen die aktiven Wirkformen durch Ester-Hydrolyse hauptsächlich in der Leber freigesetzt werden. Der Unterschied der einzelnen Substanzen liegt hauptsächlich in ihrer Plasmahalbwertszeit und der Bioverfügbarkeit. Captopril muss im Rahmen einer Langzeittherapie, anders als die übrigen ACE-Hemmer, öfter als ein Mal pro Tag verabreicht werden, da es sehr rasch eliminiert wird (22).

Bei Patientinnen und Patienten, die an einer Niereninsuffizienz leiden, ist eine Dosisanpassung notwendig, da die meisten aktiven Formen unverändert renal eliminiert werden. Ausnahmen stellen Moexipril, Trandolapril, Moexipril und Fosinopril dar, welche zum Teil auch biliär ausgeschieden werden (22).

### 3.3.1.3.3 Wirkungsmechanismus

Beim **Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)** handelt es sich um eine Metalloprotease, die eine zentrale Rolle im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie im Abbau des Bradykinins einnimmt. Im katalytischen Zentrum des Enzyms befindet sich ein Zinkatom, welches als wichtiger Angriffspunkt der therapeutischen Behandlung dient. ACE ist in vielen Zellen wie Makrophagen oder Fibroblasten zu finden, vorwiegend stammt das im Plasma enthaltene ACE jedoch aus den Endothelzellen der Lungenkapillaren (23). Eine wichtige Aufgabe des ACEs liegt in der Umwandlung des Angiotensins I in Angiotensin II, welches über verschiedene Mechanismen wie Steigerung der Aldosteronausschüttung, periphere Vasokonstriktion, Sympathikusaktivierung, Hemmung der Reninfreisetzung und vermehrte ADH Freisetzung zu einer Blutdruckerhöhung führt (23,24).

Eine weitere Aufgabe stellt die Inaktivierung des Vasodilatators Bradykinin dar (23).

Die in der Hypertonietherapie eingesetzten **ACE-Hemmer** fungieren als kompetitive Inhibitoren des ACEs, indem sie an das im aktiven Zentrum befindliche Zinkion sowie an Aminosäurereste binden, und dadurch die Bindung und in weiterer Folge Umwandlung von Angiotensin I oder Bradykinin verhindern (22). Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks beruht in erster Linie auf einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes durch die Verhinderung der Umwandlung von Angiotensin I zu dem vasokonstringierenden Angiotensin II (5,13). Zusätzlich kommt es zu einer Verminderung

der Stimulation des sympathikoadrenergen Systems, welche ebenfalls durch Angiotensin II induziert wird, beziehungsweise der Katecholaminfreisetzung. Auch eine Drosselung der ADH- und Aldosteron-Sekretion und die damit einhergehende Reduktion der Wasser- und Natriumretention mit konsekutiver Volumenabnahme sind auf die ACE-Hemmung zurückzuführen. Neben diesen Effekten führen ACE-Inhibitoren bei Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten zu einer Prognoseverbesserung, bei kardiovaskulären Risikopatientinnen und Risikopatienten zu einer Senkung der kardiovaskulären Mortalität und zu einem verzögertem Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie (5). Die Hemmung des Abbaus von Bradykinin, welches eine Freisetzung vasodilatatorischer Substanzen wie Prostacyclin oder Stickoxid (NO) fördert, führt zu einer verstärkten gefäßerweiternden Wirkung (25).

#### **3.3.1.3.4 Klinische Anwendung**

Die arterielle Hypertonie stellt die klassische Indikation für ACE-Hemmer dar, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit zusätzlicher diabetischer Nephropathie. Durch ACE-Hemmer kann, da diese den glomerulären Filtrationsdruck senken, bei Diabetikern mit Proteinurie eine Verringerung einer Mikroalbuminurie erzielt werden, was in weiterer Folge auch eine mögliche Progression der Niereninsuffizienz verzögert (22). Erwiesen ist ebenso ein günstiger Effekt von ACE-Hemmern auf die Prognose und Symptomatik einer chronischen Herzinsuffizienz, weshalb bei dieser Erkrankung in allen Stadien ACE-Hemmer indiziert sind. Günstig wirkt sich nicht nur die Hemmung der neurohumoralen Gegenregulation aus, sondern auch die Inhibition der fibrose- und wachstumsfördernden Effekte von Angiotensin II. Auch bei Patientinnen und Patienten nach einem Herzinfarkt wurde ein günstiger Effekt von ACE-Hemmern auf die Mortalität nachgewiesen, was vermutlich auch auf diesen Wirkungen beruht. Dies qualifiziert ACE-Hemmer als Standardmittel für die Post-Herzinfarkt-Behandlung (22).

#### **3.3.1.3.5 Nebenwirkungen**

Die häufigste unerwünschte Wirkung stellt der durch ACE-Inhibitoren induzierte Husten dar, welcher innerhalb weniger Stunden nach der Einnahme, bis zu Monaten danach auftreten kann. Der genau Pathomechanismus ist noch unklar, jedoch wird Bradykinin und

der Substanz P, welche beide durch ACE abgebaut werden und potentiell Hustenreiz vermitteln können, eine zentrale Rolle zugeschrieben (26).

Weitere Nebenwirkungen stellen die Hypotonie, Hyperkaliämie, sowie sekundärer Husten und Angioödeme dar, wobei die Effekte der letzten beiden dosisunabhängig sind (26,27). Bei Patientinnen und Patienten, die unter ACE-Hemmern an Husten und Symptomen der oberen Atemwege leiden, kann die Einnahme die Schwere einer obstruktiven Schlafapnoe verschlimmern (26,28).

#### **3.3.1.3.6 Wechselwirkungen**

Verabreicht man ACE-Hemmer und kaliumsparenden Diuretika zur selben Zeit, so kann eine gefährliche Hyperkaliämie die Folge sein. Nichtsteroidale Antirheumatika führen zu einer verringerten Wirkung der ACE-Hemmer (22).

#### **3.3.1.3.7 Kontraindikationen**

Im ersten Schwangerschaftstrimester wird die Anwendung von ACE-Hemmern nicht empfohlen (29), da es in diesem Zeitraum Hinweise auf teratogene Effekte gibt (22). In den beiden letzten Schwangerschaftstrimestern ist die Anwendung von ACE-Hemmern kontraindiziert (22,29), da eine erhöhte Empfindlichkeit des Fetus gegenüber ACE-Hemmern zu einer lange andauernden Blutdruckverminderung und Anurie führen kann. Dies führt zu einer verminderten Bildung von Amnionflüssigkeit, was wiederum ein Oligohydramnion mit fetaler Wachstumsverzögerung zur Folge hätte (22).

Eine weitere Kontraindikation stellt die renovaskuläre Hypertonie dar. Als Folge einer Stenose der Arteria renalis, sowohl ein- als auch beidseitig, wird das Renin-Angiotensin-System aktiviert. Die daraus resultierende erhöhte Menge an Angiotensin II führt zu einer Konstriktion des Vas efferens, wodurch trotz verminderter renaler Durchblutung eine adäquate glomeruläre Filtration über einen langen Zeitraum aufrechterhalten werden kann. ACE-Hemmer würden diesen Kompensationsmechanismus unterbrechen und könnten zu einem akuten Nierenversagen führen (22). Eine weitere Kontraindikation stellt das angioneurotische Ödem dar (22).

### 3.3.1.4 AT1-Rezeptor-Antagonisten (Sartane)

#### 3.3.1.4.1 Substanzen

**Tabelle 11: Wichtige Vertreter in Österreich zugelassener Sartane**

| <b>AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten</b>  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Candesartan</li><li>• Olmesartan</li><li>• Irbesartan</li><li>• Valsartan</li><li>• Losartan</li></ul> |

Quelle: Eigene Darstellung

#### 3.3.1.4.2 Pharmakokinetik

Der 1996 unter dem Namen „Losartan“ eingeführte AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist weist eine Halbwertszeit von etwa 2 Stunden sowie eine Wirkdauer von 4-6 Stunden auf. Der entstehende Metabolit ist jedoch stärker wirksam und wird langsamer eliminiert als die Ausgangssubstanz (21). Die einzelnen Substanzen können in ihren Halbwertszeiten beachtlich variieren. Eprosartan besitzt beispielsweise eine Halbwertszeit von 4,5 – 8 Stunden, während diese bei Valsartan 6-7 Stunden, bei Candesartan 9 Stunden, bei Telmisartan 14 Stunden und bei Irbesartan 13-17 Stunden beträgt. Mit der Ausnahme von Losartan besitzen alle eben genannten Substanzen eine Wirkdauer von 24 Stunden. Während alle AT<sub>1</sub>-Antagonisten außer Telmisartan dual ausgeschieden werden, wird Telmisartan vor allem hepatisch, und nur zu ungefähr 2% renal eliminiert (12).

#### 3.3.1.4.3 Wirkungsmechanismus

Durch die Blockierung des AT<sub>1</sub>-Rezeptors wird die gefäßkontrahierende Wirkung von Angiotensin II unterdrückt (13). Dadurch verringert sich der periphere Gefäßwiderstand und der Blutdruck sinkt. Diese Wirkungsweise ähnelt ACE-Hemmern, setzt aber an anderer Stelle an (18).

#### 3.3.1.4.4 Klinische Anwendung

Gemeinsam mit den ACE-Hemmern zählen die AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten zu der am weitverbreitetsten Klasse von blutdrucksenkenden Medikamenten. Sie haben eine ähnliche Wirksamkeit hinsichtlich Mortalität und schweren kardiovaskulären Ereignissen (4). Zu

weiteren Indikationen neben der Hypertonie zählen eine Herzmuskelinsuffizienz sowie eine diabetische Nephropathie (21).

### 3.3.1.4.5 Nebenwirkungen

Auch die Nebenwirkungen sind jenen der ACE-Hemmer sehr ähnlich, jedoch lösen sie aufgrund des ungestörten Abbaus der Kinine keinen Husten aus (13).

Generell treten Nebenwirkungen bei AT1-Rezeptor-Antagonisten selten auf, durch Kaliumaufnahme und kaliumsparende Diuretika kann jedoch eine Hyperkaliämie erhöht werden (18).

### 3.3.1.4.6 Wechselwirkungen

Sartane können Lithiumspiegel in gefährlichem Maße steigern (18).

### 3.3.1.4.7 Kontraindikationen

Zu absoluten Kontraindikationen gehören bilaterale Nierenarterienstenosen, Hyperkaliämie (Kalium > 5,5 mmol / l) sowie eine Schwangerschaft, weshalb AT1-Rezeptor-Antagonisten bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Empfängnisverhütung relativ kontraindiziert sind (4).

## 3.3.1.5 Kalziumantagonisten

### 3.3.1.5.1 Substanzen

**Tabelle 12: Wichtige Vertreter in Österreich zugelassener Kalziumantagonisten**

| Dihydropyridin-Derivate   | katamphiphile Kalziumantagonisten  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nifedipin</li> <li>• Amlodipin</li> <li>• Felodipin</li> <li>• Nitrendipin</li> <li>• Nimodipin</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verapamil</li> <li>• Diltiazem</li> </ul> |

Quelle: modifiziert nach: Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Bluthochdruck, 5. Auflage. Wien: Springer; 2012;63-68. (18)

### 3.3.1.5.2 Pharmakokinetik

Betrachtet man die Pharmakokinetik der Kalziumantagonisten, so muss man auf beide der oben genannten Gruppen gesondert eingehen.

**Nifedipin**, aus der Gruppe der **Dihydropyridin-Derivate**, ist eine schlecht wasserlösliche, lichtempfindliche Substanz, was Probleme bezüglich der Galenik für parenterale und orale Arzneimittelformen mit sich bringt. Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit etwa 50% und die Eliminationshalbwertszeit etwa 2 Stunden. Als erster Abbauschritt wird der Dihydropyridin-Ring zum Pyridin-Ring aromatisiert, gefolgt von der Spaltung eines der Methylester und anschließender Hydroxylierung an einer Methylgruppe, die dem Pyridin-Stickstoff benachbart ist (21). Da bei Einnahme einer „normalen“ Nifedipin-Kapsel sowohl der Wirkungseintritt als auch die Elimination sehr rasch erfolgt, ist eine starke Schwankung des Serumspiegels die Folge. (21). Abrupte Blutdrucksenkungen mit kompensatorischer Tachykardie sind die Folge. Vor allem als Reinfarkt-Prophylaxe kann diese Art der Anwendung von Nifedipin fatale Folgen haben, da ein erhöhtes Risiko eines Herztodes besteht. Als Konsequenz soll nicht-retardiertes Nifedipin bei Erkrankungen, bei denen ein konstanter Blutspiegel von Bedeutung ist, nicht verwendet werden. Neuere Dihydropyridin-Derivate (wie Isradipin, Felodipin oder Amlodipin) werden viel langsamer eliminiert, die Halbwertszeit von Amlodipin beträgt beispielsweise 40 Stunden (21).

Als Hydrochlorid ist **Verapamil**, ein Vertreter der **katamphiphilen Kalziumantagonisten**, wasserlöslich. Die präsystemische Elimination ist nach oraler Gabe mit etwa 80% recht hoch. In der Leber wird jenes Enantiomer von Verapamil, welches Kalzium stärker antagonisiert, rascher abgebaut als das schwächer wirksame Enantiomer. Die Substanz ist zu etwa 90% an Plasmaeiweiß gebunden und reichert sich stark im Gewebe an (21).

### 3.3.1.5.3 Wirkungsmechanismus

Kalziumantagonisten sind Wirkstoffe, die den Einstrom von Kalzium-Ionen in glatte Muskelzellen und Herzmuskelzellen, der bei einer elektrischen Erregung von Zellmembranen erfolgt, hemmen, andere Ionenströme wie beispielsweise den Natrium-Einstrom oder den Kalium-Ausstrom jedoch kaum beeinflussen. Andere Bezeichnungen sind daher auch „Kalzium-Einstrom-Blocker“ oder „Kalzium-Kanal-Blocker“. Hinsichtlich

ihrer Wirkung auf Gefäße und Herz muss man Kalziumantagonisten ebenso in oben genannte Gruppen unterteilen (13).

**Dihydropyridine** sind hydrophobe, ungeladene Substanzen, wie beispielsweise das bereits erwähnte Nifedipin. Im arteriellen Strombett bewirken sie eine Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur, auf die Herzfunktion haben sie bei therapeutischer Dosierung jedoch keine Auswirkungen („vasoselektive Kalziumantagonisten“), wodurch es zu einer überkompensatorischen Reflextachykardie kommen kann. Bedingt durch die Erweiterung von Widerstandsgefäßen sinkt folglich der Blutdruck. Am Herzen verringert sich die Nachlast und somit der Sauerstoffbedarf. Ebenso werden Spasmen der Koronararterien verhindert (13).

Die bereits erwähnte Schwankung des Serumspiegels, welche Folge der kurzen Dauer von Wirkungseintritt und Elimination ist, hat eine abrupte Blutdrucksenkung mit kompensatorischer Tachykardie (= Reflextachykardie) zur Folge, und erhöht das Risiko eines Herztodes. Nicht-retardiertes Nifedipin soll daher nicht bei Erkrankungen verabreicht werden, bei denen ein konstanter Blutspiegel erforderlich ist. Neuere Dihydropyridin-Derivate wie Isradipin, Felodipin oder Amlodipin werden sehr viel langsamer eliminiert, und sind daher verträglicher (9).

**Verapamil** ist, durch ein bei physiologischem pH-Wert vorhandenes positiv geladenes Stickstoff-Atom, ein kationisches amphiphiles Molekül, weshalb er den **katamphiphilen Kalziumantagonisten** zugeordnet wird. Es hat sowohl auf die Herzmuskulatur als auch auf die glatte arterielle Gefäßmuskulatur einen hemmenden Effekt. Kalzium-Einwärtsströme sind am Herzen für Depolarisationen im Sinusknoten sowie im AV-Knoten von großer Bedeutung und spielen auch im Arbeitsmyokard bei der elektromechanischen Kopplung eine wichtige Rolle. Verapamil hat daher eine negativ inotrope, negativ chronotrope und negativ dromotrope Wirkung (13).

#### **3.3.1.5.4 Klinische Anwendung**

In der Therapie der Hypertonie sind Kalziumkanalblocker bezüglich des Blutdrucks, schwerer kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalitätsergebnisse ähnlich effektiv wie andere Wirkstoffklassen (4).

Neben der Behandlung der essenziellen Hypertonie kann Nifedipin auch bei chronischer Angina pectoris angewandt werden, wobei man hierfür auf langsam freisetzende Formen zurückgreifen sollte. Schnell freisetzende Nifedipin-Formen sollten aufgrund der ausgeprägten Reflextachykardie nur bei hypertensiven Notfällen zur Anwendung kommen. Isradipin, Nitrendipin und Felodipin werden in der antihypertensiven Therapie eingesetzt, Nisoldipin findet in der Behandlung der Angina pectoris Anwendung und Nimodipin dient der Prophylaxe von Vasospasmen nach subarachnoidaler Blutung (13).

#### **3.3.1.5.5 Nebenwirkungen**

Zu häufigen Nebenwirkungen der **Dihydropyridine** zählen Kopfschmerzen, Tachykardie, Wärmegefühl, Gesichtsrötung und Übelkeit (18).

Bei **Verapamil** kommt es aufgrund der Wirkung auf den Sinusknoten trotz Blutdrucksenkung zu keiner Reflextachykardie, es kann sogar ein bradykarder Rhythmus entstehen. Auch eine Myokardinsuffizienz oder ein AV-Block können auftreten. Da Verapamil auch auf die Darmmuskulatur hemmend wirkt, ist Obstipation eine häufige Nebenwirkung (13).

#### **3.3.1.5.6 Wechselwirkungen**

Verapamil darf, im Gegensatz zu Dihydropyridinen, nicht gemeinsam mit  $\beta$ -Blockern verabreicht werden, da die Gefahr eines AV-Blocks besteht (13).

Außerdem können Hemmer des Cytochrom P450 3A4 Isoenzym (dazu zählen unter anderem Itraconazol, Erythromycin und Grapefruitsaft) eine Wirkungsverstärkung der Kalziumantagonisten verursachen. Enzyminduktoren wie Phenytoin oder Carbamazepin können einen abschwächenden Effekt auf die Wirkung der Kalziumantagonisten haben (18).

### **3.3.1.5.7 Kontraindikationen**

Relative Kontraindikationen für Dihydropyridine stellen die Herzinsuffizienz (HfrEF, Klasse III oder IV), eine Tachyarrhythmie oder ein bereits bestehendes schweres Beinödem dar (4). Als Herzinsuffizienz vom HfrEF-Typ (HfrEF = „heart failure with reduced ejection fraction“), bezeichnet man eine Herzinsuffizienz, bei der die linksventrikuläre Ejektionsfraktion reduziert ist.

Kalziumantagonisten wie Verapamil oder Diltiazem sind bei jedem hochgradigen atrioventrikulären oder sinoatrialen Block, bei Bradykardie (Herzfrequenz <60 Schläge/Minute) oder bei schwerer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40%) absolut kontraindiziert. Eine relative Kontraindikation stellt hier die Konstipation dar (4).

## **3.4 Die Entwicklung der Therapie der Hypertonie**

Seit jeher beschäftigt die Behandlung der arteriellen Hypertonie die medizinische Forschung, und bis heute steigt die Anzahl der Betroffenen. Laut einem 2017 veröffentlichten Artikel in „The Lancet“ stieg die Zahl der Hypertoniker innerhalb von 40 Jahren weltweit auf nahezu das Zweifache an, was unter anderem auf das Wachstum sowie auf die zunehmende Alterung der Bevölkerung zurückzuführen ist (30,31).

Neben dem zentralen Aspekt, der Senkung erhöhter Blutdruckwerte, ist jedoch ein weiterer wesentlicher Schritt die Erkennung und Definition der Grenzwerte, um von einer arteriellen Hypertonie sprechen zu können. Die zwei Säulen einer effektiven Hypertonie Therapie stellen somit die Blutdruckmessung sowie die medikamentöse Therapie dar, auf deren Entwicklung im folgenden Abschnitt eingegangen werden soll.

### 3.4.1 Die Entwicklung der Blutdruckmessung

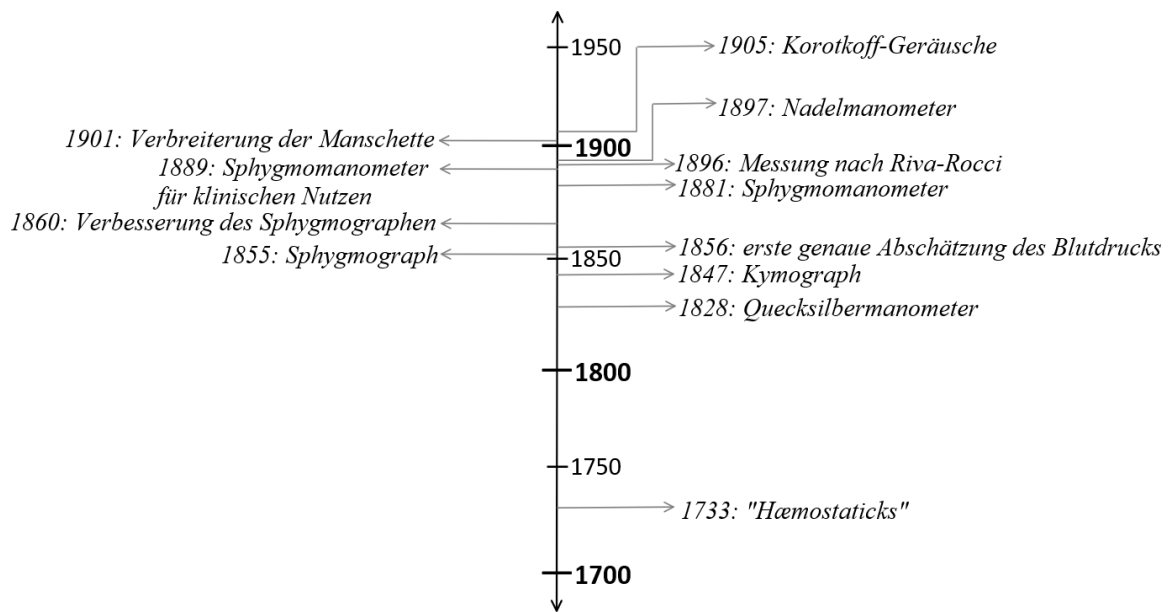


Abbildung 4: Zeitlicher Überblick über die wichtigsten Ereignisse in der Entwicklung der Blutdruckmessung  
Quelle: Eigene Darstellung

Bereits die frühen Ägypter wussten den Blutdruck mittels Abtastung am Hals einzuschätzen (32,33). Die erste direkte Blutdruckmessung gelang schließlich dem 1677 in Kent geborenen Stephen Hales, welcher als Theologe, Botaniker und Physiologe tätig war, und letztendlich vor allem als Entdecker der Hämodynamik bekannt wurde (33,34). Nach anfänglichen Tierversuchen mit Hunden und anderen Kleintieren, begann er schließlich Experimente an Pferden durchzuführen (35). Die erste direkte Blutdruckmessung gelang ihm an einer seitlich gelagerten Stute, deren linke Arteria carotis er freilegte und mit einer Kanüle verband (33,34). Diese Kanüle konnektierte er über eine biegsame Trachea einer Gans mit einem Glasrohr, welches ihm ermöglichte, den pulsierenden Blutfluss der Arteria carotis anhand der Höhe des Blutspiegels zu beobachten (33,34). Hales war überzeugt, dass die Spitzendrücke mit der Auswurfleistung des Herzens korrelierten, während er die untere Grenze des Blutdrucks mit dem Strömungswiderstand, den der Rest der Blutkreislaufsystems verursachte, in Zusammenhang brachte (34).

Neben der ersten arteriellen und venösen Blutdruckmessung gelang es ihm ebenso, als erster das Konzept des kardialen Auswurfs und totalen peripheren Widerstand zu verstehen (34). Seine ersten Experimente seiner Blutdruck-Forschung publizierte Hales 1733 als „Hæmostaticks“, auch bekannt als „Volume II 47ort h Statical Essays“ (33).

Wenngleich Hales Forschungen für die Wissenschaft essenziell waren, begann die genaue Messung des menschlichen Blutdrucks doch erst **1828**, ein Jahrhundert später, mit dem durch Poiseuille eingeführten **Quecksilbermanometer** (33). Für seine 1828 abgeschlossene Dissertation über die Anwendung eines Quecksilbermanometers in der Messung des arteriellen Blutdrucks gewann der 1797 in Paris geborene Jean Leonard Marie Poiseuille einen Preis der Royal Academy of Medicine (33). Er verband das Manometer mit einer Kanüle, die direkt in eine Arterie des Versuchstieres eingebracht wurde. Das in der Kanüle eingebrachte Kaliumcarbonat fungierte als Antikoagulans. Arterien mit einem Durchmesser von lediglich 2mm wurden kanüliert, und Poiseuille konnte somit demonstrieren, dass der arterielle Druck bis in die kleinen Arterien erhalten blieb (33). Außerdem gelang ihm der Nachweis, dass der Blutfluss durch das mesenteriale Kapillarbett nicht von Änderungen des venösen Drucks abhing, sondern direkt mit dem arteriellen Druck variierte (33).

Die bisherige Forschung ermöglichte es **1847** Carl Ludwig, der 1816 in Hessen geboren wurde und 1840 an der medizinischen Universität in Medizin in Marburg a. d. L. promovierte (36), einen **Kymograph** zu entwickeln (33). Dieses Gerät ermöglichte die grafische Aufzeichnung klinischer Daten, was großen Einfluss auf die experimentelle Physiologie und Medizin in der zweiten Hälfte des neunzehnten Jahrhunderts hatte. Der Kymograph wurde für die Aufzeichnung einer Vielzahl an physiologischen Parametern genutzt, bis Vierordt von Tübingen **1855** den **Sphygmograph** entwickelte, mit dem man erstmals den Puls grafisch überwachen konnte (33). Zudem ließ sich dieses Gerät bei intakter Haut anwenden, welches einen großen Fortschritt in der bisherigen Blutdruckmessung darstellte (37).

Die **erste genaue Abschätzung** des Blutdrucks im Menschen gelang **1856** dem Chirurgen Faivre. Während einer Operation verband er eine Arterie mit einem Quecksilbermanometer, und konnte so den Blutdruck direkt ablesen. Er stellte fest, dass der Blutdruck der Femoralarterie 120mmHg betrug, und der der Brachialarterie zwischen 115mmHg und 120mmHg lag. Jedoch war die intraoperative Methode immer noch nicht für die Routine Messung geeignet (33).

**1860** verbesserte der 1830 in Frankreich geborene Etienne Jules Marey den von Vierordt von Tübingen entwickelten **Sphygmographen**, was zu einer größeren Genauigkeit der

Blutdruckbestimmung von Patientinnen und Patienten führte, und zudem nicht invasiv war (33,38). Trotz der Überarbeitung war das Messgerät jedoch für die meisten Ärzten für den Gebrauch in der ärztlichen Routine zu unhandlich (33).

Der 1837 in Prag geborene Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch studierte Medizin in Prag und Wien (39), und griff schließlich Vierordts Ansätze auf um **1881** eine Methode zu entwickeln, bei der er sich einen aufblasbaren Gummibeutel, der mit Wasser gefüllt war, zu Nutze machte. Der Beutel wurde so zu einem Quecksilbermanometer positioniert, dass sich der Druck, der auf den mit Wasser gefüllten Beutel wirkte, auf das mit Quecksilber gefüllte Röhrchen übertrug, was dazu führte, dass der Quecksilberspiegel anstieg, und man somit den Druck nur noch abzulesen brauchte (33).

Während die Einführung des **Sphygmomanometers** in den klinischen Gebrauch für einige Ärzte eine wertvolle Hilfe bei der Diagnosefindung darstellte, erschien im British Medical Journal ein weitaus kritischerer Artikel: Die Kritik am Sphygmomanometer lautete, dass die Sinne dadurch verarmen könnten, und die klinische Schärfe geschwächt würde (33).

Der 1825 in Paris geborene Pierre-Carl Potain (40) machte das **Sphygmomanometer 1889 für den klinischen Nutzen** zugänglicher, indem er neben anderen kleinen Änderungen auch das im Beutel befindliche Wasser durch Luft ersetzte (33).

Die Entwicklung der bis heute gebräuchlichen Methode der Blutdruckmessung begann **1896**, mit dem 1863 in der Nähe von Turin geborenen Scipione **Riva-Rocci** (33,41). Der Mediziner beschrieb seine Invention als **Blutdruckmessgerät**, welches auf den Entwicklungen von Vierordt, Marey und von Basch beruht. Die Anwendung sollte an einer der großen Verzweigungen der Aorta am Humerus erfolgen (33). Die Vorteile seines Messgerätes wären laut Riva-Rocci die im Vergleich zu den Vorgängermodellen leichte Handhabung, schnelle Durchführung, Präzision sowie schonende Anwendung für Patientinnen und Patienten. Technisch beinhaltete seine Form der Blutdruckmessung die Kompression des gesamten Arm-Umfangs mittels eines mit Luft aufgepumpten Gummibeutels, welcher um den Arm geschlungen wurde. Der Druck in der Manschette wurde mit einem gewöhnlichem Quecksilbermanometer gemessen, und wurde erhöht, bis der Radialispuls nicht mehr palpirt werden konnte. Sobald man den Druck langsam reduzierte, sank der Quecksilber Spiegel im Manometer ab, und die Stelle, an der der Puls wieder palpabel war, stand für die Höhe des systolischen Druckes (33).

Ein Detail, das Recklinghausen **1901** ausbesserte, war die **Manschettenweite**, die in Riva-Roccis Modell lediglich 5cm betrug (33). Recklinghausen erkannte, dass dies zu lokalen Bereichen mit hohem Druck führte, und verbreiterte die Manschette auf eine Breite von 12cm (33,42).

Um zusätzlich auch den diastolischen Druck messen zu können, begannen Wissenschaftler die oszillatorische Methode anzuwenden. So markierte das Vorhandensein von eindeutigen Oszillationen den systolischen Blutdruck, während der Übergang von großen zu kleinen Oszillationen den diastolischen Blutdruck anzeigte. In England stellten Hill und Barnard **1897** ein **Nadelmanometer** vor (43), welches aufgrund seiner hohen Sensitivität die diastolische Phase erfassen konnte (33).

Schließlich wurde die Blutdruckmessung **1905** einschneidend von dem 1874 geborenen russischen Arzt N. S. Korotkow verbessert, der die Arteria brachialis in der Fossa cubitalis zusätzlich mit einem Stethoskop abhörte, wobei er die mittlerweile nach ihm benannten **Korotkoff-Geräusche** pulssynchron wahrnehmen konnte (33,44). So entsprachen die ersten Geräusche, die beim Ablassen des Druckes aus der Manschette hörbar waren, dem systolischen Druck, während der Druck, der zu jenem Zeitpunkt bestand, zu dem die Geräusche vollständig verschwanden, die Diastole anzeigte (44). Wenngleich heutzutage anstelle Quecksilber-haltiger Messgeräte in erster Linie Membranmanometer in Verwendung sind, wird der Blutdruck dennoch immer noch in der Einheit Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben (44). Nach einigen Testungen sprach sich Korotkoff aufgrund der leichteren Handhabung für das binaurale Stethoskop aus, anstelle des monauralen (33).

Die Methode der Blutdruckmessung von Riva-Rocci und Korotkoff hat sich bis heute bewährt, und wird nach wie vor praktiziert. Mit der Messung am Oberarm kann der Ruhedruck vorrangig nach 3 – 5 minütiger Ruhezeit im Sitzen bestimmt werden (45).

### **3.4.2 Die Entwicklung der pharmakologischen Therapie der Hypertonie – Von den ersten Wirkstoffen bis zum Stufenplan**

#### **3.4.2.1 Beispiele einiger wegweisenden Studien**

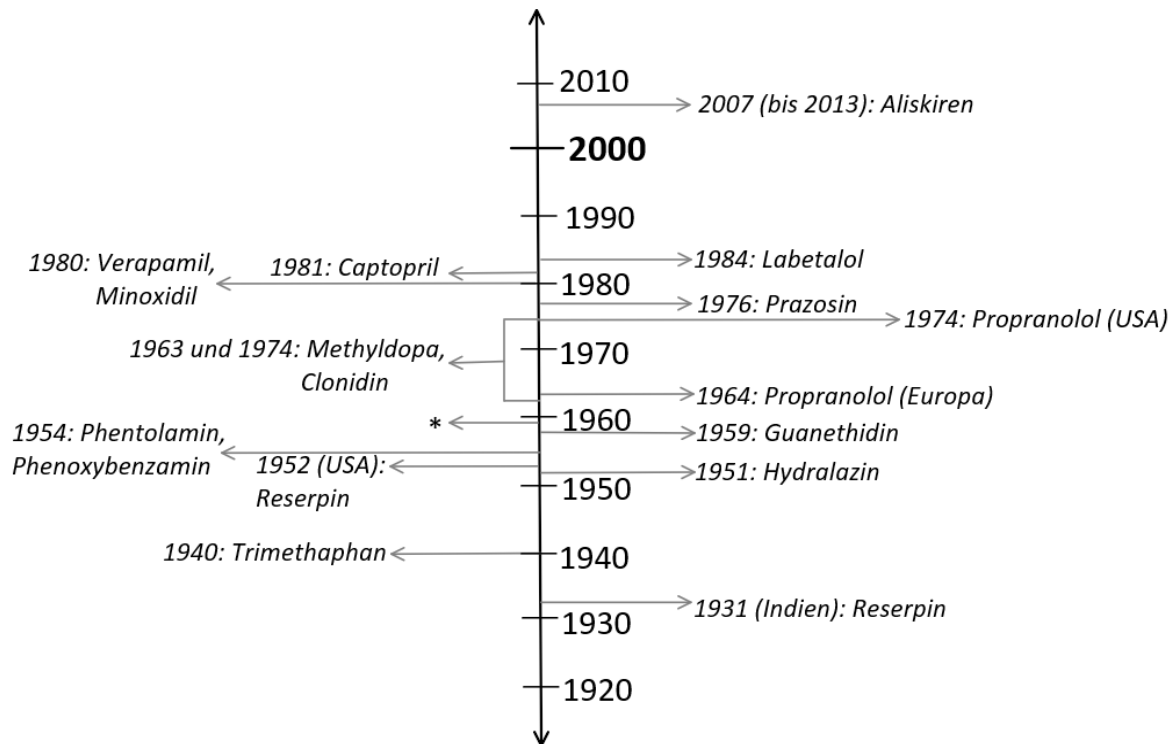
Neben den Entwicklungen der einzelnen Medikamente in der antihypertensiven Therapie sind auch Studien, die laufend durchgeführt werden, um die Therapie optimieren zu können, von enormer Bedeutung. Folgender Abschnitt soll einen Eindruck über ausgewählte wegweisende Studien, die einen großen Einfluss auf die ersten Schritte der Entwicklung der Hypertonie Therapie hatten, verschaffen.

Die ersten, die die Relevanz des Blutdrucks für die Einschätzung des Gesundheitsrisikos zu erkennen vermochten, waren medizinische Direktoren von Lebensversicherungsunternehmen und Versicherungsmathematiker (32). Die Konsequenz dieser Erkenntnis bestand darin, dass die Blutdruckmessung 1918 zum Standardbestandteil der Versicherungsprüfungen für alle Unternehmen wurde (46). Trotz Studien, die einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und gesteigerter Mortalität nachwiesen, hielt sich weitläufig die Meinung, dass Bluthochdruck eine der zahlreichen physiologischen Folgen des Alterns sei, und nicht zu ernst genommen werden sollte (32,47), was auch zu dem Gebrauch des Begriffs der „benignen essentiellen Hypertonie“ führte, der sich weit bis ins 20. Jahrhundert hielt (32). Erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden wieder einige Studien durchgeführt, die das Einhergehen von Hypertonie und erhöhter Mortalität nachwiesen (32), darunter auch die Framingham Studie, die einen erhöhten Blutdruck mit der Gefahr, eine atherosklerotische Herzerkrankung zu entwickeln, in Zusammenhang brachte (48). Es folgten zahlreiche weitere Studien, die die Relevanz des Blutdrucks in der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankung = cardiovascular disease = CVD) aufzeigten. Diverse Studien, unter anderem die 1993 erschienene Studie von Stamler J. et al. (49) oder die MRFIT Kohortenstudie von 1997 (50) legten nahe, dass vor allem die systolischen Blutdruckwerte, viel mehr als die diastolischen Werte, als Prädiktor für die Höhe des Risikos weiterer Erkrankungen heranzuziehen wären (32). Den Beginn der Entwicklung einer wirksamen medikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie markiert in den späten 1950er Jahren die Einführung der Diuretika (32). Wegweisend für die Relevanz einer medikamentösen Therapie zur Blutdrucksenkung waren jedoch die 1967 und 1970

veröffentlichten Studien der Veterans Administration Cooperative Study, in denen bei Patientinnen- und Patientengruppen mit Placebo-Behandlung ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Schlaganfall nachgewiesen werden konnte, wohingegen die Erkrankungsrate bei den Vergleichsgruppen, die eine blutdrucksenkende medikamentöse Therapie erhielten, weit geringer ausfiel (32,51,52). Größere Studien lieferten nachfolgend Hinweise auf einen Nutzen der Stufenbehandlung im Vergleich zur gebräuchlichen antihypertensiven medikamentösen Therapie, und über viele Jahre hinweg wurde dieser Behandlungsansatz allgemein empfohlen (32). Eine der ersten Studien, die den Nutzen einer antihypertensiven medikamentösen Therapie bei älteren Menschen  $\geq 60$  Jahren mit isoliertem systolischem Bluthochdruck nachwies, indem unter anderem das Schlaganfall-Risiko beträchtlich abgesenkt werden konnte, wurde 1991 publiziert (53).

#### **3.4.2.2 Die Entwicklung der pharmakologischen antihypertensiven Therapie**

Da die Hypertonie einen großen Teil der Bevölkerung betrifft, waren Wirkstoffe, die den Blutdruck möglichst nebenwirkungsfrei senken konnten, im Bereich der Forschung schon immer von großem Interesse. Im Laufe der Jahrzehnte wurden viele verschiedene Substanzklassen und Wirkstoffe getestet, von denen manche wieder aus der klinischen Anwendung verschwanden, viele sich aber bis heute in der Therapie der arteriellen Hypertonie durchgesetzt haben. Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über den zeitlichen Verlauf der Entwicklung der medikamentösen Therapie des Bluthochdrucks, bis hin zum Stufenplan, wie er in den aktuellen Leitlinien zu finden ist, geben. Folgende Abbildung gibt einen zeitlichen Überblick über die Einführung ausgewählter wichtiger Wirkstoffe im Laufe der Jahrzehnte.



\* 1958 - 1964: Zulassung kaliumsparender Diuretika zur Verwendung als blutdrucksenkender Mittel in den USA

Abbildung 5: Zeitlich Darstellung der Zulassungen ausgewählter antihypertensiver Wirkstoffe in den USA  
 Quelle: George L. Bakris GL, Frohlich ED. The evolution of antihypertensive therapy: An overview of four decades of experience. J. Am. Coll. 1989;14 (7):1595-1608 DOI: 10.1016/0735-1097(89)90002-8.

### Ganglienblocker

Ganglienblocker, wie beispielsweise das 1940 synthetisierte **Trimethaphan**, stellten die erste Gruppe blutdrucksenkender Mittel dar, die in der Therapie der Hypertonie eingesetzt wurden (54). Ihre Wirkung besteht in einer Hemmung der Erregungsübertragung des vegetativen Nervensystems sowohl an sympathischen als auch an parasympathischen Ganglien. Die Blockade von sympathisch innervierten Gefäßen führt schließlich zu einer Vasodilatation und in weiterer Folge zu einer Senkung des Blutdrucks (55). Der Blutdruckabfall ist in aufrechter Position am ausgeprägtesten, was auf eine periphere Blutansammlung sowie auf einen reduzierten venösen Rückstrom zum Herzen zurückzuführen ist (54,56). Daher resultiert ein Rückgang des arteriellen Drucks aus einem verringerten Herzzeitvolumen sowie aus einem verkleinerten peripheren Gesamtwiderstand (54,56,57). Da es nicht gelang, die sympathischen oder parasympathischen Ganglien unabhängig voneinander zu blockieren, sind Ganglienblocker heute obsolet, was ihren zahlreichen Nebenwirkungen verschuldet ist. Wollte man beispielsweise durch ganglionäre Blockade des Sympathikus den Blutdruck senken, ging dies mit der Nebenwirkung einher, dass auch

der Parasympathikus ausfiel, weswegen Ganglienblocker ihre anfängliche Bedeutung verloren (58,59).

#### Postganglionäre adrenerge Inhibitoren

**Reserpin** wurde 1952 in den Vereinigten Staaten eingeführt (54). Durch eine Hemmung des Katecholamin-Transports in die präsynaptischen Speichervesikel in zentralen sowie peripheren adrenergen Neuronen bewirkt Reserpin eine Reduktion der Aufnahme von Serotonin und Katecholaminen in eben jene Vesikel. Dies hat zur Folge, dass diese Monoamine im Zytoplasma verbleiben, und dort durch intraneuronale Monoaminoxidase abgebaut werden, wodurch die Serotonin- und Katecholaminspeicher in den peripheren und zentralen Nervenenden aufgebraucht werden. Dies wiederum führt zu einer mangelhaften Transmitterfreisetzung aus den Nervenenden bei einer Depolarisation, und in weiterer Folge zu einer Verminderung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks (60). Nachdem Reserpin lange Zeit als First-Line Medikament in Gebrauch war, wird es in jüngerer Zeit als Second-Line-Therapie eingesetzt. Grund für diese Änderung war die Entwicklung neuerer antihypertensiver Medikamente, die günstigere Nebenwirkungsprofile als Reserpin aufwiesen, bei welchem es vor allem bei höheren Dosen zu gehäuftem Auftreten von Depressionen und diversen Symptomen des Gastrointestinaltraktes kommt (61,62).

In den späten 1950er Jahren wurde **Guanethidin** in die Behandlung der Hypertonie eingeführt, welches über eine Entspeicherung von Noradrenalin aus dem postganglionären Nervenende wirkt, jedoch keine zentralen Effekte zeigt (54). Dies führt zu einem reduzierten totalen peripheren Widerstand und einem Abfall des arteriellen Drucks. Intravenös verabreicht führt dieses Medikament vorübergehend zu einem Anstieg des arteriellen Drucks und sekundär zur Katecholaminfreisetzung. Durch eine Vorbehandlung mit alphaadrenergen Rezeptorblockern kann eine solche Zunahme des Drucks abgeschwächt werden (54). Aufgrund der Entwicklung zahlreicher anderer blutdrucksenkender Arzneimittel mit weniger Nebenwirkungen wurde Guanethidin immer seltener verwendet, da bei längerer Anwendung negativ chronotrope und inotrope Effekte zu beobachten waren (54).

#### Periphere alpha-adrenerge Inhibitoren

Die ersten Alpha-Adrenorezeptor-Blocker, die in der Behandlung der Hypertonie eingesetzt wurden (1954), waren **Phentolamin** und **Phenoxybenzamin** (54), welche beide

vasodilatorische Eigenschaften aufweisen (63,64). Phenoxybenzamin hat vor allem in der perioperativen Versorgung des Phäochromozytoms, aber auch in der Prävention und Behandlung hypertensiver Krisen eine große Bedeutung, da es über die Blockade von vor allem Alpha-1-adrenergen Rezeptoren eine Katecholamin-induzierte Vasokonstriktion aufheben kann (54,65). Im Gegensatz dazu hemmen selektive Alpha-1-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise **Prazosin**, direkt die noradrenalinergen Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur, ohne die myokardiale Kontraktilität, den kardialen Output oder die reflexive Erhöhung der Herzfrequenz zu beeinflussen (54). Nach dem anfänglich häufigen Einsatz in der Behandlung der Herzinsuffizienz wurden Langzeitstudien durchgeführt, die eine tachyphylaktische Reaktion bei längerem Gebrauch des Arzneimittels nachwies, woraufhin die Verwendung dieses Medikaments in der Therapie der Herzinsuffizienz stark abnahm (54), und es heute nur noch als Reserveantihypertensivum genutzt wird (58). Ebenso als Antihypertonikum der Reserve ist Urapidil zu erwähnen. Neben dem peripheren Antagonismus an Alpha-1-Rezeptoren führt auch ein zentraler Agonismus an Serotonin-5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren zu einer Senkung des Blutdrucks. Dies mag auch das Ausbleiben einer Reflextachykardie als Reaktion auf die Vasodilatation erklären. Bei oraler Zufuhr erfolgt der Eintritt des antihypertensiven Effekts sehr langsam, während Urapidil nach intravenöser Injektion den Blutdruck sofort senkt, weswegen es bei Hochdruckkrisen angewendet wird (66).

#### Zentral aktive Alpha-2-Rezeptor-Agonisten

Die Wirkung des **Clonidins** (Imidazolin-Derivat) kommt hauptsächlich durch die Stimulierung der postsynaptischen Alpha-2-adrenergen-Rezeptoren im ZNS zustande, welche zu einer Abnahme der Sympathikusaktivität und gleichzeitig zu einem gesteigerten Vagotonus führt (67). Durch eine daraus resultierende Senkung der Herzfrequenz verursacht dies erst eine Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV), und später eine Reduzierung des peripheren Gefäßwiderstandes (67). Ebenfalls kommt es zu einer herabgesetzten Reninfreisetzung, welche die antihypertensive Wirkung des Clonidins fördert, sowie zu einer Verminderung der Noradrenalinausschüttung aus sympathischen Nerven in Blutgefäßen und Herz, welche durch eine Aktivierung peripherer präsynaptischer Alpha-2-Rezeptoren durch Clonidin verursacht wird (13,67). Die physiologische Grundlage dieses Effekts besteht darin, dass bei Ausschüttung von Noradrenalin durch präsynaptische Alpha-2-Rezeptoren ein negatives Feedback vermittelt wird, welches wiederum in einer Reduktion der Sympathikusaktivität resultiert. Die

Bedeutung dieser Rezeptoren konnte in Tierversuchen veranschaulicht werden, bei denen Versuchstiere, denen Alpha-2-Autorezeptoren fehlten, zu viel Noradrenalin freisetzen und häufiger zu tödlichem Herzversagen und Druckbelastung des Herzens neigten als jene Tiere, welche diese Rezeptoren besaßen (68). Clonidin wirkt schnell, wird es jedoch abrupt abgesetzt, kann es zu einem Rebound Phänomen kommen, welches sich in einem neuerlichen Anstieg des Blutdrucks zeigt, der gegebenenfalls zu einer hypertensiven Krise führen kann (54). Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen des Clonidins zählen Abgeschlagenheit und Müdigkeit, orthostatische Dysregulation, Schwindel und Kollapsneigung im Stehen sowie Mundtrockenheit (67). Auch Clonidin zählt heutzutage zu den Reserveantihypertensiva (58).

Ein weiterer bekannter Alpha-2-Rezeptor-Agonist ist **Methyldopa**, dessen Wirkung ebenso durch eine Herabsetzung des Sympathikustonus zustande kommt. Es führt rasch zu einer Senkung des arteriellen Drucks durch eine leichte Abnahme des HZV, welches mit einem reduzierten peripheren Gesamtwiderstand assoziiert ist (54). Diese Wirkung ist transient und beeinflusst weder den renalen Blutfluss, noch die glomeruläre Filtrationsrate. Somit bleibt die Nierenfunktion auch bei Patientinnen und Patienten, die an einer Niereninsuffizienz leiden, erhalten (54). Wie auch Clonidin wird Methyldopa heute als Reserveantihypertensivum genutzt (58).

#### Beta-adrenerge Rezeptorantagonisten

Der erste Beta-Adrenorezeptor-Blocker war **Pronethalol**, welches jedoch aufgrund seiner Nebenwirkungen keine klinische Anwendung fand (54). Der erste Beta-1- und Beta-2-Adrenorezeptor-Blocker, der sowohl in der Therapie der Angina pectoris als auch der Hypertonie eingesetzt wurde, war **Propranolol**, welches 1964 in Europa, und zehn Jahre darauf schließlich auch in den USA, auf den Markt kam (54). Seitdem wurden noch zahlreiche weitere Verbindungen eingeführt, die zum Teil wasserlöslicher waren (Nadolol, Atenolol), eine intrinsische sympathomimetische Aktivität aufwiesen (Oxyprenolol, Pindolol, Acebutolol), oder einen gewissen Grad an Kardioselektivität mit sich brachten (Atenolol, Metoprolol, Acebutolol) (54). Die klassischen Wirkungen der beta-adrenergen Rezeptorantagonisten, wie die Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, des Herzzeitvolumens sowie der Herzfrequenz, wurden bereits erläutert. Im Gegensatz zu diesen hämodynamischen Veränderungen bleiben der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate trotz der Verminderung des HZV in Rückenlage unverändert (54). Jedoch

zeigten Studien, die den renalen Effekt von Propranolol untersuchten, dass ein ruhiges Verharren in aufrechter Position den renalen Blutfluss signifikant verringerte und bei normalen sowie hypertensiven Probanden die Natriumretention anregte (54). Während diese Mittel bei Patientinnen und Patienten mit unkomplizierter essentieller Hypertonie und ischämischer Herzerkrankung als nützlich eingestuft wurden, schloss man, durch die kardialen und renalen hämodynamischen Wirkungen sowie andere Stoffwechseleffekte bedingt, ihre Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, einer Lungenerkrankung oder einer peripheren arteriellen Insuffizienz, aus (54). In den letzten Jahren wurde Propranolol in der Behandlung der arteriellen Hypertonie, aufgrund seiner Unselektivität, als weniger geeignet betrachtet, und eine Therapie mit Beta-Blockern, die für  $\beta_1$ -Rezeptoren eine relative Selektivität aufweisen, bevorzugt (69).

#### Kombinierter Alpha- und Beta-Blocker

**Labetalol**, welches 1984 auf den Markt kam, kombiniert die hemmenden Eigenschaften von nicht-selektiven Beta-Adrenorezeptor-Blockern, sowie von Alpha-1-Rezeptor-Blockern (54). Durch eine Senkung des gesamten peripheren Widerstandes senkt dieses Mittel den arteriellen Druck, ohne die Ruheherzfrequenz oder das HZV zu verändern (54). Da der arterielle Druck bei intravenöser Verabreichung sofort abfällt, ohne das Herz reflexartig zu stimulieren, ist dieses Mittel bei Patientinnen und Patienten mit Hypertonie und anderen Begleiterkrankungen wie symptomatischer KHK, Herzinsuffizienz oder hypertensiven Notfällen nützlich (54). In letzter Zeit findet Labetalol vor allem in der Therapie des hypertensiven Notfalls mit Organmanifestation, sowie in der Behandlung einer schweren Hypertonie in der Schwangerschaft seinen Einsatz (58).

#### Diuretika

Studien konnten belegen, dass die Prävalenz einer Hypertonie in direktem Zusammenhang mit der über die Nahrung aufgenommenen Natriummenge steht (54). Ebenso war in Kulturen, deren tägliche Natriumaufnahme bei ungefähr 60 Milliäquivalent (mÄq; 60 mÄq entsprechen 1,75 Gramm) lag, kein Anstieg des arteriellen Blutdrucks mit zunehmendem Alter zu beobachten und Hypertonie war praktisch nicht existent (54). Im Gegensatz dazu war die Prävalenz der Hypertonie in industrialisierten Gesellschaften, in denen die Natriumaufnahme höher ausfiel, deutlich größer (54,70). Diese Beobachtung legte nahe, dass die Menge der Natriumaufnahme mit der Nahrung einer der wichtigsten

Risikofaktoren für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie zu sein schien (70). Diuretika konnten sich aufgrund ihrer natriuretischen Wirkung in der Behandlung der Hypertonie durchsetzen (54). Es wurden verschiedene Wirkmechanismen vorgeschlagen, wie beispielsweise intravaskuläre Volumenkontraktion, verminderte vaskuläre Reaktion auf natürlich vorkommende vasokonstriktorische Substanzen und verbesserte Reaktion auf blutdrucksenkende Substanzen, verringerter Natriumgehalt der arteriellen Gefäßwände, veränderter transmembranöser Ionenaustausch, verminderte Barorezeptoraktivität, Induktion von lokalen Gewebedilatoren (z.B. Kinine, Prostacycline) in der Arterienwand, und eine direkte vasodilatierende Wirkung auf die Arteriolen (54). Man erkannte, dass der hämodynamische Effekt der Diuretika durch eine verminderte Herzleistung, die als Reaktion auf eine durch Diurese ausgelöste intravaskuläre Volumenkontraktion auftrat, zustande kam (54). Ebenso stellte man fest, dass sich die Werte des Plasmavolumens sowie des kardialen Outputs bereits nach wenigen Wochen wieder den Ausgangswerten vor Therapiebeginn annäherten, während der periphere Widerstand sank (54). Dies führte zu der Erkenntnis, dass die langfristige hämodynamische Wirkung der Diuretika in einer Verringerung des gesamten peripheren Widerstandes begründet war, mit einer zusätzlichen minimalen Abnahme von Plasma und extrazellulärem Flüssigkeitsvolumen (54). Des Weiteren wurde auch der durch Diuretika induzierte Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität, sowie die Ausdehnung des Plasmavolumens und die Abnahme der Plasma-Renin-Aktivität nach dem Absetzen der Therapie, beschrieben (54).

1986 kam eine klinische Studie, die die Wirksamkeit von Diuretika, optional mit einem zweiten antihypertensiven Wirkstoff kombiniert, in der Hypertonietherapie älterer Patientinnen und Patienten untersuchte, zu dem Schluss, dass ein Diuretikum alleine bereits sehr wirksam war um den systolischen Blutdruck zu kontrollieren, und auch mit keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert war (71). Dieser Therapieansatz bewährte sich, und Diuretika setzten sich in der Behandlung von älteren Patientinnen und Patienten mit unkomplizierter Hypertonie als Medikament der Wahl auch gegen Beta-Blocker durch, wenngleich Kombinationen der Medikamente in bis zu 50% der Fälle erforderlich sein können (72). So wurden Diuretika weiterhin als eine der vier Therapeutika-Hauptklassen in der Erstlinientherapie der Hypertonie empfohlen (54).

#### Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren („ACE-Hemmer“)

Der Beginn der Entwicklung von ACE-Hemmern liegt in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts. Es wurde ein hemmender Effekt bestimmter im Speichel der

südamerikanischen Schlangenart „Bothrops jararaca“ enthaltener Peptide auf ACE beobachtet. Die Wirkung eines einzelnen Peptids, „Teprotid“ genannt, hatte eine besonders hohe Potenz und hatte nach intravenöser Injektion einen antihypertensiven Effekt zur Folge. Da jedoch eine orale Verabreichung nicht möglich war, war der Nutzen des Peptides stark eingeschränkt. Ende der 1970er Jahre wurde schließlich Captopril entwickelt, ein ACE-Hemmer, welcher erstmals auch oral wirksam war (22). 1981 wurde die Substanz für den klinischen Gebrauch zugelassen (54). Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels konnte sowohl in der Erstbehandlung, als auch in der langfristigen Erhaltungstherapie von Patientinnen und Patienten mit schwerer, akzelerierte oder maligner Hypertonie nachgewiesen werden (73). Eine ebenso große Wirksamkeit in der Behandlung der Hypertonie konnte bei Enalapril und Lisinopril festgestellt werden, sowie ein ähnlich günstiges Nebenwirkungsprofil (54). Jedoch sollten die Wirkstoffe Patientinnen und Patienten mit einer Funktionsstörung der Niere nur unter besonderer Vorsicht verabreicht werden, da sie über eine Exazerbation einer Niereninsuffizienz oder eine Hemmung der Aldosteron Produktion zu einer Hyperkalämie führen könnten (54).

#### Kalzium-Kanal-Blocker

Bereits Ende der 1950er Jahre wurde der erste Kalzium-Kanal-Blocker, **Verapamil**, synthetisiert, und 1980 in den USA für die Behandlung der Hypertonie zugelassen, gefolgt von anderen Kalzium-Kanal-Blockern, wie beispielsweise Nifedipin, Diltiazem, Nicardipin, Isradipine oder Nitrendipin (54). Da zahlreiche Studien zu dem Ergebnis kamen, dass Kalzium-Kanal-Blocker eine gute Effektivität in der Senkung des arteriellen Druckes aufwiesen, wurden sie in der Behandlung der Hypertonie beibehalten (54).

#### Direkt wirkende Vasodilatoren

**Hydralazin** war eines der ersten Medikamente, das durch eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur zu einer Vasodilatation der Arteriolen führte, und somit den peripheren Gesamtwiderstand senkte (54). Klinisch wurde das Medikament jedoch von Beginn an weniger als Einzelanwendung, sondern vielmehr als Ergänzung zu anderen Therapien genutzt, da in Studien zwar ein hypotensiver Effekt von Hydralazin nachgewiesen werden konnte, die Symptome der Patientinnen und Patienten jedoch nur mit dem Zusatz eines zweiten Arzneimittels, wie beispielsweise **Minoxidil**, verschwanden (74). Zu Nebenwirkungen, welche die Nützlichkeit des Medikaments einschränken, zählen die Stimulation des Sympathikus sowie eine Tachykardie, welche bei Hochrisikopatientinnen

und Hochrisikopatienten beide einen Myokardinfarkt begünstigen (54). Minoxidil, welches durch die direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur der Arteriolen eine Vasodilatation bewirkt, wurde 1980 als antihypertensives Arzneimittel zugelassen (54).

### Renin-Inhibitoren

Nach jahrelanger Forschung zum Thema Blutdrucksenkung durch Renininhibitoren wurde 2007 **Aliskiren** als erster Vertreter dieser Gruppe für die Hypertonie Therapie zugelassen, nachdem zahlreiche andere Substanzen den Prozess bis zur klinischen Anwendung aufgrund unzureichender Bioverfügbarkeiten nicht vollständig durchlaufen konnten (22). Durch eine Bindung an das aktive Zentrum des Renins führt Aliskiren zu einem geringeren Anfall von Angiotensin I, da es dessen enzymatische Umwandlung aus Angiotensinogen hemmt, und bewirkt folglich auch eine Reduktion von Angiotensin II. Anders als bei ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARBs) konnte bei Aliskiren zudem noch eine hemmende Wirkung auf die Aktivität von bereits sekretiertem Renin nachgewiesen werden, was eine Senkung der Plasma-Renin-Aktivität sowie eine bessere Kontrolle des Reninsystems möglich macht (75). Aufgrund der Kenntnis des Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und der Plasmareninaktivität wurde intensiv nach einem Wirkstoff geforscht, der eine direkte Hemmung von Renin ermöglichen würde. Nach jahrelanger Suche war mit Aliskiren erstmals eine Substanz im klinischen Einsatz, die zu einer Senkung der Plasmareninaktivität führte, während andere gängige Antihypertensiva eine Steigerung dieser verursachten (76). Die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren wurde immer wieder von Studien bestätigt, und mit der Effektivität von ACE-Hemmern und ARBs gleichgestellt (77). Erste Bedenken wurden jedoch im Dezember 2011 aufgrund der ALTITUDE-Studie (78) laut. Die Studie untersuchte eine eventuelle Prognoseverbesserung durch eine zusätzliche Aliskiren- Verabreichung bei Typ-2-Diabetikern, die als Standardtherapie ACE-Hemmer oder Sartane erhielten. Hinsichtlich des Risikos für renale und kardiovaskuläre Ereignisse konnte jedoch kein Nutzen einer zusätzlichen Aliskiren Therapie nachgewiesen werden, vielmehr nahm in einer Zwischenauswertung sogar die Zahl unerwünschter Ereignisse, wie renaler Komplikationen, nicht-tödlicher Schlaganfälle, oder Hyperkaliämie und Hypotonie, zu (78,79). Dies führte letztendlich dazu, dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde (78). 2012 lautete die Empfehlung der europäischen Arzneimittel-Agentur nach sorgfältiger Überprüfung Aliskiren-haltiger Arzneimittel, Aliskiren bei Diabetikern oder Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung, die ARBs oder

ACE-Hemmer einnehmen, als kontraindiziert zu führen (80). In den ESH/ESC Leitlinien von 2013 wurde diese Behandlungsstrategie aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate schließlich ebenso als kontraindiziert eingestuft (81).

Trotz guter Wirksamkeit der bisher in der Hypertonietherapie eingesetzten Medikamente, besteht aufgrund nicht optimaler Nebenwirkungsprofile und unzureichender Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) derselben ein Bedarf an neuen, wirksamen und sicheren Therapeutika. Der Forschungsschwerpunkt hat sich in letzter Zeit dabei auf die Untersuchung neuer Peptid- sowie Nichtpeptid-Analoga endogener Peptide der Angiotensin-Converting-Enzym<sup>2</sup>/Angiotensin(1-7)/Mas-Rezeptor-Schutzachse (ACE<sup>2</sup>/Ang(1-7)/MasR-Schutzachse) verlagert (82). Experimentellen und klinischen Ergebnissen zufolge kann eine Erhöhung beziehungsweise Aktivierung von ACE<sup>2</sup>/Ang(1-7) Herzerkrankungen oder Herzinsuffizienz vorbeugen, da ACE<sup>2</sup> sowohl für den Abbau des vasokonstriktorisches Angiotensin II verantwortlich ist, sowie für die Angiotensin-(1-7) Produktion, welches über den Mas-Rezeptor wiederum die Effekte von Angiotensin II abschwächt (82). Ziel dieser Forschungsansätze ist eine Belastungsreduzierung durch Bluthochdruck-assoziierte Krankheiten, wie beispielsweise Atherosklerose, Diabetes, Schlaganfall oder Nierenerkrankungen (82). Aufgrund des Ausbleibens von Nebenwirkungen und Endorganschäden könnte diese Art der Therapeutika in Zukunft die bessere Option darstellen. Mit dem Ziel einer besseren Blutdruckkontrolle wurden auch insulinresistente Aminopeptidase- (IRAP-) Inhibitoren, unter anderem aufgrund vasokonstriktorisches Eigenschaften von Angiotensin IV, dem die IRAP als Rezeptor dient, und AT<sub>2</sub>-Rezeptor-Stimulatoren entwickelt (82). All diese Forschungsansätze könnten in Zukunft zu einer besseren und nebenwirkungsärmeren Hypertonietherapie verhelfen (82).

### **3.4.3 Aktuelle europäische Leitlinie – die neuesten Änderungen**

Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über die 2018 erfolgten Neuerungen der ESC-Hypertonie-Leitlinien (4) geben, die zu einem noch effizienteren Management von Patientinnen und Patienten mit Hypertonie beitragen sollen.

1. Erwähnenswert ist, dass die 2018 aktualisierten ESC-Leitlinien (4), im Gegensatz zu den Leitlinien der American Heart Association (AHA) (83), die 2017 eine Absenkung

des Schwellenwerts für Bluthochdruck auf 130/80 mmHg empfohlen hatten, keine Änderung der gebräuchlichen Hypertonie-Definition beinhalten, da die vorliegenden klinischen oder epidemiologischen Daten aus europäischer Sicht nicht ausreichen, um eine solche Modifizierung vorzunehmen (84). Eine Hypertonie wird weiterhin bei Blutdruckwerten von über 140/90 mmHg diagnostiziert, beziehungsweise bei Werten von über 160/90 mmHg bei über 80-Jährigen (4,84).

2. Der zuvor gebräuchliche Goldstandard, zur Diagnosestellung allein die Praxisblutdruckmessung heranzuziehen, wurde verworfen. Der Messung außerhalb der Praxis wird nun mehr Bedeutung zugemessen, sei es in Form einer häuslichen Selbstmessung (HBPM), oder auch einer 24-Stunden-Langzeitmessung (ABPM) (4,84). Dadurch soll das Erkennen der Weißkittelhypertonie, sowie der maskierten Hypertonie erleichtert werden (4,84).
3. Während die alten Leitlinien Blutdruckzielwerte von <140/90 mmHg empfahlen, sollen in den überarbeiteten Leitlinien Zielwerte von 130/80 mmHg (geringer bei Menschen unter 65 Jahren) angestrebt werden (84). Die systolische Grenze von 120 mmHg sollte dabei nicht unterschritten werden. Der diastolische Zielblutdruckwert liegt bei <80 mmHg, soll aber 70 mmHg nicht unterschreiten. Der neu definierte Zielkorridor reicht somit für die meisten Patientinnen und Patienten von 120 mmHg bis 130 mmHg systolisch und von 70 mmHg bis 80 mmHg diastolisch. Diese Änderung der Leitlinien basiert auf neuen Studiendaten, laut denen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei diesen Werten am niedrigsten ist. Für Patientinnen und Patienten über 65 Jahre liegt der systolische Zielblutdruckbereich zwischen 130 mmHg und 140 mmHg (4,84).
4. Ebenso neu ist die Empfehlung der initialen dualen Wirkstoff-Kombination für die meisten Patientinnen und Patienten, welche die Wirksamkeit der Therapie erhöhen soll. Dabei wird zu einer Zweifach-Fixkombination aus AT1-Rezeptorblocker oder ACE-Hemmer plus Diuretikum oder Kalziumantagonist geraten (4,84). Die Fixkombination soll durch die reduzierte Tablettenlast die Adhärenz der Patientinnen und Patienten mit der Therapie verbessern (7). Eine initiale Monotherapie sollte lediglich bei Niedrigrisikopatientinnen und Niedrigrisikopatienten, die eine Hypertonie Grad 1 aufweisen (systolisch <150 mmHg), oder Patientinnen und Patienten, die ein hohes Alter beziehungsweise eine hohe Gebrechlichkeit aufweisen, erwogen werden (84).

Verschafft die duale Therapie kein zufriedenstellendes Ergebnis, sollte als nächster Schritt eine Dreifach-Fixkombination bestehend aus AT1-Rezeptorblocker oder ACE-Hemmer plus Diuretikum plus Kalziumantagonist verabreicht werden (84).

5. Kann das erwünschte Ergebnis auch mit eben genannter Dreifach-Kombination nicht erzielt werden, liegt eine therapieresistente Hypertonie vor (84). Ist dies der Fall, kommt aufgrund von Studienergebnissen, darunter zum Beispiel die der „PATHWAY 2 Studie“ (85), der Einsatz des Aldosteronantagonisten Spironolacton für die Therapieeskalation infrage, gegebenenfalls in Kombination mit einem Alphablocker, Betablocker oder anderen Diuretika (84). Primär werden Betablockern in den neuen Leitlinien jedoch praktisch nur noch bei Patientinnen und Patienten mit kardialen Komorbiditäten wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Angina pectoris angewandt, sowie auch bei jüngeren Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind (84).

Die schrittweise Vorgehensweise der medikamentösen Hypertonie Therapie, sowie die Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Wirkstoffe, wird im folgenden Textabschnitt genauer beleuchtet.

Die Wirkstoffe, die aktuell in der Therapie der arteriellen Hypertonie primär eingesetzt werden, können in fünf Hauptklassen eingeteilt werden, zu denen

- Kalziumantagonisten (bzw. Kalziumkanalblocker = KKB),
- ACE-Hemmer,
- Angiotensin Rezeptor Blocker (= ARB; AT1-Blocker, Sartane),
- Diuretika und
- Betablocker

zählen (86).

Eine medikamentöse Therapie kann nach den neuen Leitlinien bereits bei „hochnormalem Blutdruck“, was 120-129/<80 mmHg entspricht, und gleichzeitigem sehr hohem kardiovaskulären Risiko begonnen werden (86). Wie bereits erwähnt, sollten vor jeder medikamentösen Therapie zuerst nicht-medikamentöse Basismaßnahmen ergriffen werden, da dadurch eventuell erforderliche Medikationen in vielen, wenn auch nicht in allen Fällen reduziert werden können (87).

### 3.4.3.1 Monotherapie

Wie bereits erwähnt, sollte eine initiale medikamentöse Monotherapie nur noch bei Patientinnen und Patienten mit Grad I Hypertonie und einem und niedrigen kardiovaskulären Risiko, sowie bei über 80-Jährigen empfohlen werden (86). In allen anderen Situationen sollte laut ESC/ESH-Leitlinien (4) schon zu Beginn der Therapie mit einer Zweifach-Kombination gestartet werden, was eine effektivere Senkung der Blutdruckwerte bis hin zum Zielblutdruck ermöglichen, beziehungsweise erleichtern soll (86).

### 3.4.3.2 Kombinationstherapie

Die oben angeführten Wirkstoffgruppen können prinzipiell miteinander kombiniert werden. Studienergebnisse haben jedoch gezeigt, dass Kombinationen aus AT1-Blockern und ACE-Hemmern vermieden werden sollten, da diese gehäuft zu Komplikationen führten, ohne einen größeren Nutzen zu erzielen (88,89). Da beide Substanzklassen durch Eingreifen in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann man sie zur Gruppe der RAAS-Hemmer zusammenfassen. Auch Renin-Inhibitoren und Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten zählen zu dieser Gruppe der Antihypertonika (22).

Wie der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen ist, soll die initiale medikamentöse Therapie mit einer Zweifach-Fixkombination aus einem ACE- Hemmer oder ARB + KKB oder Diuretikum beginnen, was mit einer Basistherapie gleichzusetzen ist (90).

Gelingt die erwünschte Blutdruckeinstellung nicht, sollte im zweiten Schritt eine dreifache Fixkombination aus ACE- Hemmer oder ARB + KKB + Diuretikum eingesetzt werden (90). Wenn der Blutdruck mit diesem Schritt immer noch nicht ausreichend gesenkt werden kann, spricht man von therapieresistenter Hypertonie, die mit Spironolacton, einem Aldosteronantagonisten, behandelt werden sollte (90). Gegebenenfalls kann ein Zusatz von einem Diuretikum, Alphablocker oder Betablocker erfolgen (90). Wie bereits erwähnt, wird die Therapie mit Betablockern in den aktuellen Leitlinien in erster Linie bei Menschen mit kardialer Komorbidität empfohlen (90). Jedoch ist zu beachten, dass Betablocker eine sehr heterogene Gruppe darstellen. Einerseits sind Betablocker in der aktuellen europäischen Leitlinie für die initiale Therapie der Hypertonie nicht mehr als erste Wahl angeführt, wofür ihre fehlende Senkung des zentralen Blutdrucks (= Blutdruck, der in der Aorta vorliegt) einen Grund darstellt. Andererseits gibt es dennoch modernere

Vertreter dieser Gruppe, die ein günstigeres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil aufweisen, wie zum Beispiel Nebivolol. Dieser selektive Betablocker senkt im Gegensatz zu älteren Substanzen auch den zentralen Blutdruck, und verfügt über eine vasodilatierende Wirkkomponente durch Stickoxid- Freisetzung (91).

**Tabelle 13: Stufenplan für die Therapie der unkomplizierten Hypertonie (4)**

|             |   |  |   |
|-------------|---|--|---|
| 1 Tablette  | <b>Initialtherapie</b><br>Zweifachkombination                                       | ACE- Hemmer / ARB<br>+<br>KKB / Diuretikum   | Bei Grad 1 Hypertonie mit niedrigem Risiko (syst. RR <150mmHg) oder bei sehr alten (≥80 Jahre) oder gebrechlichen Patientinnen und Patienten ist eine Monotherapie in Erwägung zu ziehen. |
| 1 Tablette  | <b>Stufe 2</b><br>Dreifachkombination   | ACE- Hemmer / ARB<br>+<br>KKB<br>+<br>Diuretikum   |   |
| 2 Tabletten | <b>Stufe 3</b><br>Dreifachkombination<br>+ Spironolacton oder<br>anderes Medikament | Resistente Hypertonie:<br>Zusätzlich Spironolacton oder<br>anderes Diuretikum, Alpha-<br>Blocker oder<br>Beta-Blocker hinzufügen | Überweisung an ein Fachzentrum zur weiteren Untersuchung ist in Erwägung zu ziehen.   |

ACE- Hemmer = Angiotensin-converting Enzym - Hemmer; ARB = Angiotensin Rezeptor Blocker; KKB = Kalziumkanalblocker; syst. BD = systolischer Blutdruck

Quelle: modifiziert nach: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens [online]. 2018;36:1992 (4)

Für bestimmte Erkrankungskonstellationen wird in den ESC/ESH-Leitlinien eine bevorzugte Kombination empfohlen (4,92). Tabelle 14 veranschaulicht eine solche spezielle Behandlungsempfehlung anhand des Beispiels von KHK-Patientinnen und KHK-Patienten: Der wesentlichste Unterschied im Vergleich zur Therapie der unkomplizierten Hypertonie liegt in der ersten Behandlungsstufe, die eine Ausnahme für eine Indikation eines Betablockers darstellt (4,92).

**Tabelle 14: Stufenplan für die Therapie der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (KHK) (4)**

|             |   |  |   |
|-------------|---|--|---|
| 1 Tablette  | <b>Initialtherapie</b><br>Zweifachkombination                                 | ACE- Hemmer / ARB<br>+<br>Beta-Blocker / KKB<br><br>oder<br><br>KKB<br>+<br>Diuretika / Beta-Blocker<br><br>oder<br><br>Beta-Blocker<br>+<br>Diuretika | Bei Grad 1 Hypertonie mit niedrigem Risiko (syst. RR <150mmHg) oder bei sehr alten (≥80 Jahre) oder gebrechlichen Patientinnen und Patienten ist eine Monotherapie in Erwägung zu ziehen. |
| 1 Tablette  | <b>Stufe 2</b><br>Dreifachkombination   | Dreifachkombination der oben genannten Medikamente   | Therapie bei Hochrisiko-Patientinnen und -Patienten mit etablierter CVD und systolischem Blutdruck ≥130 mmHg in Erwägung ziehen.  |
| 2 Tabletten | <b>Stufe 3</b><br>Dreifachkombination + Spironolacton oder anderes Medikament | Resistente Hypertonie: Zusätzlich Spironolacton oder anderes Diuretikum, Alpha-Blocker oder Beta-Blocker hinzufügen                                    | Überweisung an ein Fachzentrum zur weiteren Untersuchung ist in Erwägung zu ziehen.   |

ACE- Hemmer = Angiotensin-converting Enzym - Hemmer; ARB = Angiotensin Rezeptor Blocker; KKB = Kalziumkanalblocker; syst. BD = systolischer Blutdruck; CVD = cardiovascular disease = Herz-Kreislauf-Erkrankung

Quelle: modifiziert nach: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens [online]. 2018;36:1992 (4)

### 3.4.4 Vergleich aktueller internationaler Leitlinien – Europa versus USA

Wenngleich sich die Richtlinien in der Behandlung der arteriellen Hypertonie weltweit betrachtet sehr ähnlich sind, so gibt es doch immer wieder Aspekte, bei denen es zu unterschiedlichen Meinungen und daraus resultierenden verschiedenen Konsequenzen der einzelnen Länder kommt. Im folgenden Abschnitt soll auf die augenscheinlichsten

Unterschiede in den aktuellen Hypertonie Leitlinien zwischen den USA und Europa eingegangen werden, sowie auf vereinzelte Meinungen anderer Länder zu den Neuerungen.

Den Beginn der klinischen Hypertonie Leitlinien in den USA markiert die Gründung des Joint National Committee's (JNC), die durch die US-Regierung über die National Institutes of Health (NIH) 1972 erfolgte (93). Seit der Veröffentlichung des ersten Berichts 1977, bekannt als JNC 1, wurden die Empfehlungen bis 2003 regelmäßig aktualisiert, doch schließlich beschlossen die National Institutes of Health (NIH) im Jahr 2013, die Erstellung neuer Bluthochdruck Richtlinien auf die American Heart Association sowie das American College of Cardiology zu übertragen (93). 2017 erschien dann ein umfassender klinischer Leitfaden, auf dessen Inhalt im Folgenden noch genauer eingegangen werden soll.

Europäische Leitlinien wurden erstmals 2003 (94) veröffentlicht, und erschienen 2007 (95), 2013 (81) und letztmals 2018 (4) als aktualisierte Versionen.

Obwohl sich die amerikanischen und die europäischen Leitlinien sehr ähnlich sind, haben kleine Unterschiede, die unter anderem auch grundlegende Aspekte betreffen, dennoch große Kontroversen verursacht und international für Aufsehen gesorgt.

#### **3.4.4.1 Definition von Bluthochdruck und Blutdruckkategorien**

Sowohl die europäischen als auch die amerikanischen Richtlinien definierten seit geraumer Zeit die Hypertonie mit Blutdruckwerten  $\geq 140/90$  mmHg (93). Die europäischen Leitlinien halten an dieser Definition bis heute fest, teilen hypertensive Patientinnen und Patienten je nach Ausmaß ihrer Blutdruckerhöhung in drei Gruppen ein, und unterteilen normotensive Patientinnen und Patienten in eine optimale, eine normale und eine hochnormale Gruppe (4,93). Im Gegensatz dazu beschlossen die Amerikaner in der Auflage von 2017 den Schwellenwert für die Definition von Bluthochdruck vom systolischen Wert von 140 mmHg und dem diastolischen Wert von 90 mmHg, um jeweils 10 mmHg auf  $\geq 130/80$  mmHg zu reduzieren (83), was die bedeutendste Änderung der letzten 20 Jahre darstellt (93). Demnach gelten Patientinnen und Patienten schon ab Blutdruckwerten von  $\geq 130/80$  mmHg oder höher, laut AHA Leitlinien von 2017 (83), als Hypertoniker, und sollen somit früher und effektiver therapiert werden können. Innerhalb

der Hypertonie Gruppe werden nur noch Grad-I- und Grad-II-Hypertoniker unterschieden, innerhalb der nicht hypertensiven Gruppe gelten Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 120 bis 129 mmHg und einem diastolischen Blutdruck von <80 mmHg als hyperton (83). Werte von <120 mmHg systolisch und <80 mmHg diastolisch gelten als normal (83,93).

Die nachfolgende Tabelle stellt einen Vergleich der Blutdruck Klassifikationen der amerikanischen und europäischen Leitlinien dar.

**Tabelle 15: Aktuelle Klassifikation des Blutdrucks: USA versus Europa (96)**

| BD diast. |      | BD syst.  | AHA/ACC 2017       | ESH/ESC 2018        |
|-----------|------|-----------|--------------------|---------------------|
| < 80      | und  | < 120     | normal             | optimal             |
| < 80      | und  | 120 – 129 | erhöht             | normal              |
| 80 – 89   | oder | 130 – 139 | Grad-I-Hypertonie  | hochnormal          |
| 90 – 99   | oder | 140 – 159 | Grad-II-Hypertonie | Grad-I-Hypertonie   |
| 100 – 109 | oder | 160 – 179 | Grad-II-Hypertonie | Grad-II-Hypertonie  |
| ≥ 110     | oder | ≥ 180     | Grad-II-Hypertonie | Grad-III-Hypertonie |

BD dist. = diastolischer Blutdruck; BD syst. = systolischer Blutdruck

Quelle: modifiziert nach: Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterielle Hypertonie: Diagnostik und Therapie. Dtsch Arztebl Int. 2018;115:557-67 DOI: 10.3238/arztebl.2018.0557 Zugriff am 12. Oktober 2020 (96)

#### **3.4.4.2 Bewertung des kardiovaskulären Risikos bei hypertensiven Patientinnen und Patienten**

Das kardiovaskuläre Risiko hypertensiver Patientinnen und Patienten wird durch verschiedene Faktoren wie Diabetes, Rauchen oder Dyslipidämie beeinflusst (93). Das Management von Patientinnen und Patienten umfasst neben der Behandlung des erhöhten Blutdrucks ebenso die Therapie aller potenziell veränderbaren Risikofaktoren (93). Sowohl die ESC/ESH-Leitlinien (4) als auch die ACC/AHA-Richtlinien (83) messen der Bewertung des kardiovaskulären Risikos eine große Wichtigkeit zu (93). Jedoch schlagen die amerikanischen Richtlinien die Verwendung einer Gleichung aus gepoolten Kohortenstudien vor, mit deren Hilfe das 10-Jahres-Risiko des Eintritts eines ersten tödlichen beziehungsweise nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignisses berechnet werden kann, basierend auf Parametern wie beispielsweise Blutdruck, Diabetes, Lipidspiegeln, Rasse, Geschlecht, Alter oder Rauchen (83,93).

Die europäischen Richtlinien hingegen verwenden weiterhin Gleichungen der SCORE-Studie (97), die die Berechnung des Risikos eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses ermöglicht (4,93).

#### **3.4.4.3 Abwesenheits-Blutdruckmessung (Abwesenheit von medizinischem Personal)**

Als wichtigen Parameter für die Diagnose, ebenso wie für die Therapie einer Hypertonie, werden in den US-Leitlinien erstmals die häusliche, sowie die ambulante Blutdruck Überwachung anerkannt (83,93). Personen mit hypertonen Office-Blutdruckwerten wird zur Kontrolle zu einer Verwendung eben genannter Messmethoden geraten, um einen erhöhten Blutdruck zu bestätigen oder eine Weißkittelhypertonie auszuschließen (93). Als Office-Blutdruck wird jener Blutdruck bezeichnet, der in Gesundheitszentren, Ambulanzen, Ordinationen und ähnlichen Einrichtungen von medizinischem Personal gemessen wird (98). Im Falle einer Weißkittelhypertonie ohne Organschädigung wird eine Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten nicht empfohlen (93).

In den ESC/ESH-Leitlinien (4) wird an der Office-Messung als Standard für Diagnose und Überwachung hypertensiver Patientinnen und Patienten festgehalten (93). Der Blutdruck soll nach einer Minute sowie nach drei Minuten in stehender Position bei Gruppen von Patientinnen und Patienten, die zu einer orthostatischen Hypotonie neigen, gemessen werden (93). Eine orthostatische Hypotonie ist gegeben, wenn der systolische Blutdruck im Stehen um mindestens 20 mmHg, oder der diastolische Blutdruck um mindestens 10 mmHg innerhalb drei Minuten in stehender Position, im Vergleich zu Werten in liegender Position, abfällt (99). Jedoch wird der potentielle Wert sowohl der häuslichen als auch der ambulanten Blutdruck Überwachung bereits in den ESC/ESH-Leitlinien von 2013 (81) erwähnt, und in der neuesten Version von 2018 (4) abermals unterstrichen (93). Bei Vorliegen einer Weißkittelhypertonie wird eine blutdrucksenkende Behandlung ebenfalls nicht routinemäßig empfohlen. Für Betroffene, die zusätzlich ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, könnte sie jedoch eine geeignete Option darstellen (93).

Der auffälligste Unterschied betrifft Blutdruckwerte bei Out-of-Office-Messungen (außerhalb von medizinischen Einrichtungen gemessen): Während diese in den europäischen Richtlinien als 135/85 mmHg bei einer häuslichen Messung und Tagesmessung, 130/80 mmHg bei der 24-Stunden-Messung und 120/70 mmHg bei der Nachtmessung definiert sind (4), wurde der Schwellenwert für Normotension bei der Out-

of-Office-Messung in den amerikanischen Leitlinien aufgrund der neuen Definition von Hypertonie auf Werte von unter 130/80 mmHg gesenkt (83,93).

#### **3.4.4.4 Therapeutische Ziele der blutdrucksenkenden Behandlung**

Ein Beispiel für eine Studie, die international für große Diskussionen sorgte, ist die 2015 veröffentlichte „Studie zur intensiven versus Standard-Blutdruckkontrolle“ (100) der amerikanischen SPRINT Forschungsgruppe. Diese Studie lieferte nicht nur Gesprächsstoff, sondern auch einen wesentlichen Beitrag zu Divergenzen zwischen den kurz darauf aktualisierten amerikanischen und europäischen Leitlinien. Die SPRINT Forschungsgruppe ging der zentralen Fragestellung nach, ob ein niedrigeres systolisches Blutdruckziel (<120 mmHg) klinische Ereignisse stärker reduzieren würde als das in den Richtlinien empfohlene Standardziel (<130 mmHg) (100). Die Blutdruckmessungen, die an den Patientinnen und Patienten im Zuge der Studie durchgeführt wurden, erfolgten als „unbeobachtete automatische Office-Blutdruckmessung“, das heißt die Messungen erfolgten bei Patientinnen und Patienten, die alleine in einem Raum saßen, nach fünf Minuten Ruhezeit jeweils drei Mal in einem minütlichen Abstand automatisch (100). Laut Ergebnissen der SPRINT Studie konnten durch eine Reduktion des systolischen Blutdrucks auf weniger als 120 mmHg im Vergleich zu dem Standardziel von weniger als 140 mmHg bei Erwachsenen mit Hypertonie, jedoch ohne Diabetes, signifikant niedrigere Raten nicht tödlicher und tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse erzielt werden (100). Die Ergebnisse der Studie nahm die AHA zum Anlass, zum ersten Mal Werte unter 130/80 mmHg als Behandlungsziel für alle hypertensiven Patientinnen und Patienten zu empfehlen (83,93), während das primäre Therapieziel in den europäischen Leitlinien bei 140/90 mmHg angesetzt ist, gefolgt von einem zweiten Ziel von 130/80 mmHg, welches, sofern die antihypertensive Behandlung von der Patientin oder dem Patienten gut vertragen wird, angestrebt werden kann (4).

Im Gegensatz zu den USA sahen diverse Wissenschaftler weltweit die Ergebnisse der SPRINT Studie weitaus kritischer. Beispielsweise wurden bereits 2016, noch bevor die AHA die Zielwerte 2017 änderte, Bedenken an der SPRINT-Studie aus Norwegen laut (101). So wurde unter anderem die Messmethode selbst kritisiert, welche nach fünfminütiger Ruhezeit, in einem ruhigen Raum und in Abwesenheit eines Arztes durchgeführt, nicht der üblichen Art der Blutdruckmessung entspräche (101).

Andere Experten kritisierten wiederum, dass die meisten an der Studie teilnehmenden Patientinnen und Patienten bereits zuvor eine antihypertensive Therapie erhalten hatten, wodurch die gemessenen systolischen Druckwerte zwischen 130 und 140 mmHg nicht als Basis-Blutdruckwerte angesehen werden könnten (93). Ebenso wurden Zweifel geäußert, ob ein Zielwert von <120 mmHg in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 170–200 mmHg überhaupt realistisch sei (102). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die amerikanischen und europäischen Empfehlungen bezüglich des primären Therapieziels in erster Linie darin unterscheiden, dass die Ziel- und Grenzwerte in den US-Leitlinien etwas drastischer, in den europäischen Leitlinien jedoch vorsichtiger ausfallen.

#### **3.4.4.5 Klassen und Wirkstoffe für blutdrucksenkende Medikamente der ersten Wahl**

Im Bereich der Wirkstoffe sind in erster Linie zwei Diskrepanzen in den amerikanischen und europäischen Leitlinien zu nennen. Der erste Unterschied bezieht sich auf Betablocker, welche in den europäischen Richtlinien immer noch als First-Line-Wirkstoffe gelten (4,93), während sie in den amerikanischen Leitlinien als Reservemittel angeführt sind (103). Jedoch beschränken sich die ESC/ESH- Leitlinien auf bestimmte Indikationen wie Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Myokardinfarkt, sowie auf jüngere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind (4,84). Einen weiteren Unterschied stellt die Auswahl des Diuretikums dar. Während beide Leitlinien in Bezug auf Schleifendiuretika die Verwendung eines Thiazids und Thiazid-ähnlichen Diuretikums bevorzugen, wird nur von den amerikanischen Richtlinien die Bevorzugung von Chlortalidon gegenüber Hydrochlorothiazid empfohlen (83,93).

## **4 Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war es sowohl einen Überblick über die Entwicklung der Hypertonie Therapie im Laufe der Zeit zu verschaffen als auch die aktuellen Therapieansätze detailliert zu beschreiben.

Die Erkenntnis, dass sowohl die diagnostische Blutdruckmessung für die Erkennung definierter Hypertonie Grenzwerte als auch pharmakologische Therapieansätze bei der Behandlung von hypertensiven Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung sind, stellte eine wichtige Voraussetzung für die nachfolgende Forschung und Entwicklungen im Bereich der Hypertonie Therapie dar. In Bezug auf die Blutdruckmessung stellen unter anderem die erste direkte Blutdruckmessung (34) oder auch die Entwicklung der bis heute gebräuchlichen Methode der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci (41) wichtige Meilensteine dar. Doch auch die erst in jüngerer Vergangenheit erfolgten Anpassungen der Messmethoden bezüglich des Ortes und der Umgebungsbedingungen, die während einer Messung herrschen, sind von wesentlicher Bedeutung. Die pharmakologische, antihypertensive Therapie wurde ebenso laufend, entsprechend dem neuesten Forschungsstand, adaptiert, wodurch neue Substanzen eingeführt und andere Pharmaka, welche überholt schienen, vom Markt genommen wurden. Hierfür stellen Ganglienblocker ein gutes Beispiel dar.

Das Bestreben, die Therapie fortlaufend zu optimieren, hat dazu geführt, dass die Hypertonie heutzutage anhand eines gestuften Vorgehens, dem sogenannten „Stufenplan“ therapiert wird. Laut den aktuellen ESH/ESC-Leitlinien (4) soll demnach nach initialer Lebensstilanpassung, sofern mit dieser die gewünschten Werte nicht erzielt werden können, eine pharmakologische Therapie mit Zweifach-Kombination aus einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker plus einem Kalziumkanalblocker oder Diuretikum begonnen werden, was durch die reduzierte Tablettenlast die Therapie-Adhärenz der Patientinnen und Patienten verbessern soll. Bei ausbleibender Wirkung sieht die nächste Stufe des Behandlungsplans eine dreifache Fixkombination aus ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker plus Kalziumkanalblocker plus Diuretikum vor. Kann der erwünschte Effekt immer noch nicht erzielt werden, spricht man von einer therapieresistenten Hypertonie, die mit Spironolacton behandelt werden sollte. Gegebenenfalls kann zusätzlich ein Diuretikum, Alphablocker oder Betablocker verabreicht werden. Aufgrund ihrer fehlenden Senkung des zentralen Blutdrucks werden Betablocker in der aktuellen europäischen Leitlinie nicht mehr als erste Wahl für die initiale Therapie der Hypertonie angeführt. Weiters sind in den ESH/ESC-Leitlinien von 2018 die Beibehaltung der Blutdruckklassifikation, der Hypertoniedefinition, und die Anpassung der Zielblutdruckwerte und Interventionsgrenzen hervorzuheben.

Am Vergleich der amerikanischen und europäischen Leitlinien kann man erkennen, dass das Konzept der Hypertonie Therapie weitgehend dasselbe ist, jedoch auch Unterschiede existieren, die hauptsächlich Grenz- und Zielwerte des Blutdrucks betreffen.

Beispielsweise unterscheidet sich der therapeutische Zielblutdruckwert beider Leitlinien in 10 mmHg. Einen wichtigen Faktor für diese Differenzen stellt die Studie der SPRINT-Forschungsgruppe (100) dar, die von vielen Wissenschaftlern kontrovers gesehen wird. Dies hatte unterschiedliche Auswirkungen auf die Leitlinien der jeweiligen Länder.

Um das Argument des Ortes der Blutdruckmessung aufzugreifen, möchte ich bezüglich der Entwicklung in der jüngeren Vergangenheit anmerken, dass diese in meinen Augen sehr positiv verlaufen ist. Die Erkenntnis, dass bei der Blutdruckmessung an sich vergleichbare Bedingungen geschaffen werden müssen, was eine genauere Auswahl des Ortes, an dem die Messung stattfindet, notwendig macht, ist von großer Bedeutung. Auch die Berücksichtigung zwischenmenschlicher Aspekte, wie der Nervosität von Patientinnen und Patienten oder die Kenntnis über einen möglichen Weißkitteleffekt, ist wichtig (15).

Emotionale Stressoren wie diese können nie gänzlich vermieden werden, jedoch kann man sie minimieren. Ich denke, dass es in diesem Punkt, wenngleich sich in den letzten Jahren bereits sehr viel zum Positiven verändert hat, weiterhin noch viel Verbesserungsbedarf gibt, um gleiche Messbedingungen und vergleichbare Messwerte zu erzielen. Die Theorie ist gut, in der ärztlichen Routine unter anderem aufgrund des Zeitfaktors aber noch nicht überall gut umzusetzen. Nicht nur das Arzt-Patienten-Verhältnis, welches eine wichtige Grundlage für eine erfolgreiche medizinische Behandlung darstellt, leidet unter dem nahezu in allen medizinischen Bereichen vorherrschenden Zeitdruck, sondern auch Diagnostik und Therapie könnten durch ausreichend Zeit, beispielsweise für eine umfassende Anamnese, optimiert werden (104). Andere mögliche Ansatzpunkte auf Ebene des Gesundheitssystems wären medizinische Behandlungen unter unmittelbarer Einbeziehung von Apothekern, um die Patientenberatung zu unterstützen, eine intensiviertere Versorgung beispielsweise in Form von telefonischer Nachsorge, Erinnerungen, sozialer Unterstützung oder Computer-gestützte Beratung (14).

Meiner Meinung nach ist es ebenso sehr wichtig, die Sinnhaftigkeit von Grenz- und Zielwerten laufend zu hinterfragen und gegebenenfalls abzuändern und neuen Bedingungen oder Erkenntnissen anzupassen. Wenngleich es etwas drastisch erscheinen mag, einen großen Teil der Bevölkerung durch eine Änderung der Grenzwerte plötzlich als „krank“ zu definieren, wie es in den amerikanischen Leitlinien zu sehen ist, denke ich dennoch, dass dies eine sinnvolle Maßnahme ist. Viele Menschen sind sich immer noch

nicht bewusst, welchen großen Einfluss der Blutdruck auf die Gesundheit ausüben kann, sowohl im positiven als auch im negativen Sinne. Hat man laut Definition lediglich einen „hochnormalen“ Blutdruck, setzt man, sofern man nicht über die Risikofaktoren erhöhter Blutdruckwerte aufgeklärt ist, womöglich nicht allzu viel daran, die Werte durch Lifestylemaßnahmen zu senken. Wird man laut der Grenzwerte jedoch schon als „krank“ eingestuft, so kann dies, denke ich, eher ein Antrieb sein, um gesündere Werte anzustreben. Dieser Theorie zur Folge wäre ein zweiter möglicher Ansatz, sich von vornherein um eine bessere Aufklärung der Bevölkerung zu diesem Thema zu bemühen (14).

Von mindestens ebenso großer Wichtigkeit wie optimale Zielblutdruckwerte und eine angemessene Arzneimitteltherapie ist für die Gesundheit der Bevölkerung meiner Meinung nach eine umfangreiche Aufklärung zu diesem Thema, ein regelmäßiges Hypertonie-Screening um die Erkrankung früh erkennen, die Dunkelziffer verringern und Spätfolgen durch rechtzeitige Therapie vermeiden zu können, sowie ausführliche Gespräche zwischen Arzt und Patientin oder Patient, welche die Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten steigern sollen (14). Je besser die Bevölkerung über Risiken von erhöhten Blutdruckwerten und Möglichkeiten, diese nicht-medikamentös zu senken, informiert ist, desto eher wird sich der Einzelne um Werte im optimalen Bereich bemühen. Auf lange Sicht kann so eine bessere Gesundheit der Gesamtbevölkerung erzielt werden.

Einen weiteren Faktor, der die Hypertonietherapie in Zukunft stark beeinflussen, und richtig genutzt auch verbessern wird, ist die Verfügbarkeit von technischen Hilfsmitteln wie Blutdruckapps, die den Patientinnen und Patienten, vor allem jenen, die regelmäßige Messungen durchführen müssen, eben diese erleichtern und eine einfache, unkomplizierte und übersichtliche Dokumentation bieten. Zusätzlich kann durch eine Selbstmessung auch eine Weißkittelhypertonie vermieden werden, und eine einfache Handhabung einer Blutdruckmessung erhöht die Häufigkeit, mit der Betroffene ihre Blutdruckwerte kontrollieren (14). Wenngleich es von großer Bedeutung ist, dass Patientinnen und Patienten ihre Kontrolltermine beim Arzt wahrnehmen, so liegt die eigene Gesundheit letztendlich doch größtenteils in der eigenen Verantwortung. Angefangen bei der Prävention von Hypertonie und hypertoniebedingter Komplikationen bis hin zur Hypertonietherapie ist es meiner Meinung nach ein großer Vorteil, Patientinnen und Patienten so gut wie möglich von Beginn an in die Behandlung einzubinden. Dafür bietet die Technik, in diesem Fall in Form von Blutdruckapps, eine gute Möglichkeit. In Zukunft erwarte ich mir

in diesem Bereich noch viele Innovationen, die auf technischen Hilfsmitteln beruhen, und den Patientinnen und Patienten eine leichtere und eigenverantwortliche Kontrolle ermöglichen.

Neben der Eigenverantwortung haben auch sozioökonomische Unterschiede einen großen Einfluss auf die Entstehung von Hypertonie, und dürfen in der gesamtheitlichen Betrachtung dieses Krankheitsbildes nicht außer Acht gelassen werden. So stellt ein niedriger sozioökonomischer Status einen maßgeblichen Risikofaktor für die Entstehung von Bluthochdruck dar, vor allem ein niedriges Bildungsniveau zeigt einen deutlichen Zusammenhang mit einem erhöhten Hypertonierisiko (105). Neben der Bildung beeinflussen auch der Beruf sowie das Einkommen das Bluthochdruckrisiko (105). Zwischen niedrigem Einkommen und schlechter Blutdruckkontrolle konnte eine Korrelation nachgewiesen werden, wovon häufig Frauen hispanoamerikanischer Herkunft mit wenigen Bildungsjahren betroffen waren (106). Dies verdeutlicht die Relevanz sozioökonomischer Aspekte im Hinblick auf die Verbreitung der Hypertonie.

Möchte man den Nutzen der Hypertonieleitlinien in der Praxis beurteilen, so muss man letztendlich auch der Frage nachgehen, ob und in welchem Umfang die Hypertonieleitlinien zum Einsatz kommen beziehungsweise korrekt eingehalten werden. Diesbezüglich gibt es nur wenige Hinweise, doch scheinen die jeweiligen Auswirkungen auf die medizinischen Vorgehensweisen sehr individuell zu sein, und sich nicht verallgemeinern zu lassen. Bezüglich der Kosteneffektivität konnte keine Literatur gefunden werden.

Betrachtet man die Entwicklung der Hypertonie Therapie und die Zunahme des pharmakologischen Behandlungsspektrums, so lässt sich ein großer Fortschritt im Laufe der Zeit erkennen. Um die Behandlung in Zukunft noch weiter optimieren zu können, sollte auf eben erwähnte Aspekte vermehrt Augenmerk gelegt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Hentsch S. Pschyrembel Online. Verfügbar auf:  
URL: <https://www.pschyrembel.de/Hyper-/K18AW> Zugriff am 8. Juli 2021
2. Hentsch S. Pschyrembel Online. Verfügbar auf:  
URL: <https://www.pschyrembel.de/ton/K18HF/doc/> Zugriff am 8. Juli 2021
3. Baumgartner G. Pschyrembel Online: Arterielle Hypertonie. 2018. Verfügbar auf:  
URL: <https://www.pschyrembel.de/Arterielle%20Hypertonie/K0ACE> Zugriff am 27. August 2020
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens [online]. 2018;36:[89 Seiten] Verfügbar auf: URL:  
[https://www.hochdruckliga.at/media/Downloads/2018\\_ESC\\_ESH\\_Guidelines\\_for\\_the\\_management\\_of.2.pdf](https://www.hochdruckliga.at/media/Downloads/2018_ESC_ESH_Guidelines_for_the_management_of.2.pdf) Zugriff am 27. August 2020
5. Herold G und Mitarbeiter. Innere Medizin: Arterielle Hypertonie. Köln: Gerd Herold; 2021;298 – 311.
6. Braun J, Müller-Wieland D. Basislehrbuch Innere Medizin: Arterielle Hypertonie, 6. Auflage. München\*Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2018;164-180.
7. Düsing R, Middeke M. Europäische Hypertonie-Leitlinie 2018: Ein Spiegel der schwierigen Datenlage. Dtsch Arztebl. 2018;115(26): A-1267 / B-1070 / C-1062. Verfügbar auf: URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/198861/Europaeische-Hypertonie-Leitlinie-2018-Ein-Spiegel-der-schwierigen-Datenlage>. Zugriff am 11. Oktober 2020
8. Krause U. Pschyrembel Online: Blutdruckregulation. 2020. Verfügbar auf:  
URL: <https://www.pschyrembel.de/Blutdruckregelung/K03WQ/doc/>. Zugriff am 4. Februar 2021
9. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Pharmakologie und Toxikologie: Vasodilanzien, 18. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016;189-197.
10. Nephron. Verfügbar auf: URL: [https://smart.servier.com/smart\\_image/nephron-3/](https://smart.servier.com/smart_image/nephron-3/). Zugriff am 5. Juli 2021
11. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Pharmakologie und Toxikologie: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, 18. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016;158-162.

12. Dominiak P. AT1-Rezeptorantagonisten: Gibt es Unterschiede?. Journal für Kardiologie -Austrian Journal of Cardiology – Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen [online]. 1999;6(9):488-494. Verfügbar auf: URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/333.pdf>. Zugriff am 6. Juli 2021
13. Hein L, Fischer JW. Taschenatlas Pharmakologie: Spezielle Pharmakologie, 8.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2020;114,116,140,142,176, 178, 328
14. Unger-Hunt L, Dörflinger R. Adhärenz bei Hypertonie // Therapy adherence in hypertension. Journal für Hypertonie – Austrian Journal of Hypertension – Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen [online]. 2017;21(2):43-47. Verfügbar auf: URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/14039.pdf>. Zugriff am 5. März 2021
15. Clark CE, Horvath IA, Taylor RS, Campbell JL. Doctors record higher blood pressures than nurses: systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract. 2014;64(621):e223-e232. DOI: 10.3399/bjgp14X677851 Zugriff am 29. März 2021
16. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe – Pharmakologie und Toxikologie: Arterielle Hypertonie, 2. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2016;483-492.
17. Weber T, Horn S, Perl S, Weiss T, Watschinger B, Slany J. Die neue amerikanische Hypertonie Guideline – wesentliche Inhalte und Bedeutung für Österreich. Journal für Hypertonie – Austrian Journal of Hypertension – Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen [online]. 2018;22(1):5-8. Verfügbar auf: URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/14186.pdf>. Zugriff am 29. August 2020
18. Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Bluthochdruck, 5. Auflage. Wien: Springer; 2012;63-68.
19. URL: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beta-blockers\\_SAR.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beta-blockers_SAR.svg) Zugriff am 17. Dezember 2021
20. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Pharmakologie und Toxikologie:  $\beta$ -Rezeptoren-blockierende Substanzen ( $\beta$ -Blocker), 18. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016;135-139.
21. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Pharmakologie und Toxikologie: Diuretika, 18. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016;254-263.
22. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie & Toxikologie: Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012;346-349.

23. Meyer GP. Pschyrembel Online. Verfügbar auf:  
URL: <https://www.pschyrembel.de/Angiotensin-converting-Enzym/K02DS/doc/>.  
Zugriff am 8. Juli 2021
24. Pichler R, Huber K. Das Renin-Angiotensin-System und dessen pharmakologische Beeinflussung durch Angiotensin II-Rezeptorblocker bei kardiovaskulären und renalen Erkrankungen. Journal für Kardiologie -Austrian Journal of Cardiology – Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen [online]. 1998;5(12):515-529. Verfügbar auf: URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/469.pdf>. Zugriff am 7. September 2020
25. ACE-Hemmer für Diabetiker: Schutz für Herz und Nieren. DAZ Nr.16 [online]. 16.04.2000;S. 42. Verfügbar auf: URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2000/daz-16-2000/uid-6558>. Zugriff am 7. September 2020
26. Yilmaz İ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. Turk Thorac J. 2019 Jan 1;20(1):36-42. DOI:10.5152/TurkThoracJ.2018.18014  
Zugriff am 5. September 2020
27. Izzo JL Jr, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13(9):667-675. DOI:10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x  
Zugriff am 5. September 2020
28. Sica DA, Brath L. Angiotensin-converting enzyme inhibition-emerging pulmonary issues relating to cough. Congest Heart Fail [online]. 2006;12:223–6.  
DOI: 10.1111/j.1527-5299.2006.05746.x. Zugriff am 5. September 2020
29. Fachinformation ACE-Hemmer-ratiopharm® comp. Tabletten. Stand: Oktober 2018, Version 2. Verfügbar auf:  
URL: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/ACE-Hemmer-ratiopharm%20comp.%20Tabletten%20-%20202.pdf?pzn=8807742>. Zugriff am 6. September 2020
30. Lancet-Studie: Mehr als eine Milliarde Menschen weltweit haben hohen Blutdruck. 2016. Verfügbar auf: URL:<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/11/17/mehr-als-eine-milliarde-menschen-weltweit-haben-hohen-blutdruck#:~:text=Die%20Zahl%20der%20Menschen%20mit,Wissenschaftler%20im%20Fachmagazin%20%E2%80%9ELancet%E2%80%9C> Zugriff am 8. September 2020

31. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *The Lancet* [online]. 2017;389:37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5. Zugriff am 8. September 2020
32. Whelton PK. Evolution of blood pressure clinical practice guidelines: a personal perspective. *Kann J Cardiol* [online]. 2019;35(5):570-581. DOI: 10.1016 / j.cjca.2019.02.019 Zugriff am 8. September 2020
33. Booth J. A short history of blood pressure measurement. *Proc R Soc Med.*[online]. 1977;70(11):793-799. Verfügbar auf: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1543468/>. Zugriff am 8. September 2020
34. Hall WD. Stephen Hales: Theologian, botanist, physiologist, discoverer of hemodynamics. *Clin. Cardiol* [online]. 1987;10:487-489. Verfügbar auf: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/clc.4960100816>. Zugriff am 8. September 2020
35. Smith IB. The impact of Stephen Hales on medicine. *J R Soc Med*[online]. 1993;86(6):349-352. Verfügbar auf: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1294486/pdf/jrsocmed00097-0047.pdf>. Zugriff am 8. September 2020
36. Carl Ludwig (1816-95) und die Physiologische Anstalt. Verfügbar auf: URL: <https://research.uni-leipzig.de/agintern/UNIGESCH/ug175.htm> Zugriff am 8. September 2020
37. Lawrence C. Physiological apparatus in the Wellcome Museum. 1. The Marey sphygmograph. *Med Hist.* [online]. 1978 Apr; 22(2):196–200. DOI: 10.1017/s0025727300032324. Zugriff am 8. September 2020
38. Mark E, Silverman M.D. Etienne-Jules Marey: 19th Century cardiovascular physiologist and inventor of cinematography. *Clin. Cardiol* [online]. 1996;19:339-341. Verfügbar auf: URL: <https://doi.org/10.1002/clc.4960190412>. Zugriff am 8. September 2020
39. Nature Publishing Group. Samuel Siegfried Karl von Basch (1837–1905). *Nature.* 1937;140:393–394. Verfügbar auf: URL: <https://doi.org/10.1038/140393d0> Zugriff am 10. September 2020

40. Pierre-carl potain this section edited by J. Willis Hurst M. D.. Clin Cardiol. 1994;17:569-571. DOI:10.1002/clc.4960171012 Zugriff am 9. September 2020
41. Mancina G. Scipione Riva-Rocci. Clin Cardiol. 1997;20(5):503-504. DOI:10.1002/clc.4960200520 Zugriff am 9. September 2020
42. Slany J. Aktuelles: 120 Jahre Blutdruckmessung nach Riva-Rocci. Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension[online]. 2017;21(1), 20-21. Verfügbar auf: URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/13947.pdf> Zugriff am 9. September 2020
43. Hill L, Barnard H. A Simple And Accurate Form Of Sphygmometer Or Arterial Pressure Gauge Contrived For Clinical Use. Br Med J. 1897 Okt 2;2(1918):904. DOI: 10.1136/bmj.2.1918.904 Zugriff am 9. September 2020
44. Borsch J. Von Riva-Rocci und Korotkoff: Wissenswertes zum Blutdruckmessen [online]. 2014.05.08;19:46. Verfügbar auf: URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-19-2014/von-riva-rocci-und-korotkoff>. Zugriff am 9. September 2020
45. Eckert S. 100 Jahre Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und Korotkoff: Rückblick und Ausblick. Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension. 2006;10(3):7-13 Verfügbar auf: URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/6063.pdf> Zugriff am 10. Septmeber 2020
46. Brown AE. The Association of Life Insurance Medical Directors of America 100 Years of Progress. J Insur Med. 1989;21(3):156–163. Verfügbar auf: URL: <https://www.aaimedicine.org/journal-of-insurance-medicine/jim/1989/021-03-0156.pdf> Zugriff am 10. September 2020
47. Hay JA. British Medical Association Lecture on THE SIGNIFICANCE OF A RAISED BLOOD PRESSURE. Br Med J. 1931;2(3679):43-47. DOI: 10.1136/bmj.2.3679.43 Zugriff am 11. September 2020
48. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. Am J Public Health Nations Health. 1957;47(4 Pt 2):4-24. DOI: 10.2105/ajph.47.4\_pt\_2.4. Zugriff am 11. September 2020
49. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood Pressure, Systolic and Diastolic, and Cardiovascular Risks: US Population Data. Arch Intern Med. 1993;153(5):598–615. DOI: 10.1001/archinte.153.5.598 Zugriff am 11. September 2020
50. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage Renal Disease in African-American and White Men: 16-Year MRFIT

- Findings. JAMA. 1997;277(16):1293–1298. DOI:10.1001/jama.1997.03540400043029  
Zugriff am 11. September 2020
51. Creator: Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents / Publisher: American Medical Association. Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension: Results in Patients with Diastolic Blood Pressures Averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA. 1967;202(11):1028–1034. Verfügbar auf:  
URL: <https://profiles.nlm.nih.gov/101584929X73> Zugriff am 10. September 2020
52. Creator: Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents / Publisher: American Medical Association. Effects of Treatment on Morbidity in Hypertension: II. Results in Patients with Diastolic Blood Pressure Averaging 90 through 114 mm Hg. JAMA. 1970;213(7):1143-1152. Verfügbar auf:  
URL: <https://profiles.nlm.nih.gov/101584929X74> Zugriff am 10. September 2020
53. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension: Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991;265(24):3255–3264.  
DOI:10.1001/jama.1991.03460240051027 Zugriff am 11. September 2020
54. George L.Bakris GL, Frohlich ED. The evolution of antihypertensive therapy: An overview of four decades of experience. J. Am. Coll. 1989;14(7):1595-1608.  
DOI: 10.1016/0735-1097(89)90002-8. Zugriff am 11. September 2020
55. Ammon H. Pschyrembel Online. Verfügbar auf: URL:  
<https://www.pschyrembel.de/Ganglien-Blocker/K08EH/doc/>. Zugriff am 8. Juli 2021
56. Freis ED, Rose JC, Partenope EA, Higgins TF, Kelley RT, Schnaper HW et al. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. III. Hexamethonium. J Clin Invest. 1953;32(12):1285-1298. DOI:10.1172/JCI102857 Zugriff am 11. September 2020
57. Wang HH, Liu LM, Katz RL. A comparison of the cardiovascular effects of sodium nitroprusside and trimethaphan. Anesthesiology. 1977;46(1):40-48.  
DOI:10.1097/00000542-197701000-00009 Zugriff am 11. September 2020
58. Dückelmann C, Grüner P, Fellhofer G, Pichler M. Stellenwert der Reserveantihypertensiva. Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension [online]. 2006;10(1):7-13. Verfügbar auf: URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/5687.pdf>.  
Zugriff am 11. Oktober 2020
59. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch d. Pharmakologie u. Toxikologie, 5. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1986;253-254.

60. National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 5770, Reserpine" PubChem. Verfügbar auf:  
URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Reserpine>. Zugriff am 28. März 2021
61. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD007655. Veröffentlicht am 21. Dezember 2016 DOI: 10.1002 / 14651858.CD007655.pub3 Zugriff am 21. September 2020
62. Blackman JG, Campion DS, Fastier FN. Mechanism of action of reserpine in producing gastric haemorrhage and erosion in the mouse. *Br J Pharmacol Chemother.* 1959;14(1):112-116. DOI:10.1111/j.1476-5381.1959.tb00936.x Zugriff am 29. März 2021
63. Bethesda (MD). PubChem Compound Summary für CID 5775, Phentolamin. PubChem [online]. Nationalbibliothek für Medizin (USA), Nationales Zentrum für biotechnologische Informationen; 2004. Verfügbar auf:  
URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phentolamine>  
Zugriff am 29. September 2020
64. Bethesda (MD). PubChem Compound Summary für CID 4768, Phenoxybenzamin. PubChem [online]. Nationalbibliothek für Medizin (USA), Nationales Zentrum für biotechnologische Informationen; 2004. Verfügbar auf:  
URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenoxybenzamine>  
Zugriff am 29. September 2020
65. Höppner W, Mundschenk J, Dieterich KD, Kopf D, Lehnert H. Phäochromozytom: Klinik, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl* [online]. 2001; 98(39):A-2508 Verfügbar auf: URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/28818/Phaeochromozytom-Klinik-Diagnostik-und-Therapie>. Zugriff am 29. März 2021
66. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. *Pharmakologie und Toxikologie: Sympatholytika*, 18. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016;134.
67. Fachinformation Clonidin-ratiopharm 75. Stand: Juni 2015, Version 2. Verfügbar auf: URL:<https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Clonidin-ratiopharm%2075%20-%20.pdf?pzn=9722686>. Zugriff am 26. September 2020
68. Brede M, Wiesmann F, Jahns R, Hadamek K, Arnolt C, Neubauer S et al. Feedback Inhibition of Catecholamine Release by Two Different  $\alpha_2$ -Adrenoceptor Subtypes

- Prevents Progression of Heart Failure. *Circulation* [online]. 2002;106:2491–2496  
Verfügbar auf: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000036600.39600.66> Zugriff am 29.  
März 2021
69. Said A. Betablocker in neuem Licht: Spitzenreiter der Herz-Kreislauf-Therapie sorgen für Überraschungen. *DAZ* Nr. 1-2, 2014 Jänner 09:S. 52. Verfügbar auf:  
URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-1-2014/betablocker-in-neuem-licht>. Zugriff am 11. Oktober 2020
70. Freis ED. Salt, volume and the prevention of hypertension. *Circulation* [online]. 1976 April;53(4): 589-595  
Verfügbar auf: URL: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.CIR.53.4.589>  
Zugriff am 28. September 2020
71. Perry HM Jr, McDonald RH, Hulley SB, Smith WM, Furberg CD, Greenlick MR et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program, Pilot Study (SHEP-PS): morbidity and mortality experience. *J Hypertens Suppl.* 1986 Dec;4(6):S21-3. PMID: 3302150.  
Verfügbar auf: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3302150/>  
Zugriff am 29. September 2020
72. Beard K, Bulpitt C, Mascie-Taylor H, O'Malley K, Sever P, Webb S. Management of elderly patients with sustained hypertension. *BMJ.* 1992;304:412-6  
Verfügbar auf: URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1995577/pdf/bmj00060-0016.pdf>  
Zugriff am 29. September 2020
73. Case DB, Atlas SA, Sullivan PA, Laragh JH. Acute and chronic treatment of severe and malignant hypertension with the oral angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril. *Circulation* [online]. 1981 Oct 1;64:765–771  
Verfügbar auf: URL: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.64.4.765>  
Zugriff am 30. September 2020
74. Gottlieb TB, Katz FH, Chidsey CA 3rd. Combined therapy with vasodilator drugs and beta-adrenergic blockade in hypertension. A comparative study of minoxidil and hydralazine. *Circulation* [online]. 1972 Mar;45(3):571-82.  
DOI: 10.1161/01.cir.45.3.571 Zugriff am 8. Oktober 2020
75. Schmieder RE. Aliskiren – Clinical Benefits in the Management of Hypertension. *European Cardiovascular Disease* 2007;3(2):61-4 Verfügbar auf:  
URL: <https://doi.org/10.15420/ecr.2007.0.2.61> Zugriff am 9. Oktober 2020

76. Holzer H. Hypertonietherapie durch direkte Reninhemmung mit Aliskiren. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension*. 2010;14(1):18-21 Verfügbar auf: URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/8672.pdf> Zugriff am 9. Oktober 2020
77. Chen, Y., Meng, L., Shao, H. et al. Aliskiren vs. other antihypertensive drugs in the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Hypertens Res*. 2013;36:252–261. Verfügbar auf: URL: <https://doi.org/10.1038/hr.2012.185> Zugriff am 9. Oktober 2020
78. Parving HH M.D., Brenner BM, M.D., McMurray JJV M.D., De Zeeuw D M.D., Haffner SM M.D., Solomon SD M.D. et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-2213. DOI: 10.1056/NEJMoa1208799 Zugriff am 9. Oktober 2020
79. Kusnick C. Rote-Hand-Brief: Unerwünschte kardiovaskuläre oder renale Ereignisse unter Aliskiren. *DAZ [online]*. 2012 01 05. Verfügbar auf: URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2012/01/05/unerwuenschte-kardiovaskulaere-oder-renale-ereignisse-unter-aliskiren#comments> Zugriff am 9. Oktober 2020
80. Press release: European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. European Medicine Agency. 2012 02 17. Verfügbar auf: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-new-contraindications-warnings-aliskiren-containing-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-new-contraindications-warnings-aliskiren-containing-medicines_en.pdf) Zugriff am 9. Oktober 2020
81. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M 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). *Journal of Hypertension [online]*. 2013 Juli;31(7):1310. Verfügbar auf: URL: [https://www.hochdruckliga.at/media/Pdfs/ESC-ESH-Guidelines-2013\\_WEB.pdf](https://www.hochdruckliga.at/media/Pdfs/ESC-ESH-Guidelines-2013_WEB.pdf) Zugriff am 9. Oktober 2020
82. Ghatage T, Goyal SG, Dhar A, Bhat A. Novel therapeutics for the treatment of hypertension and its associated complications: peptide- and nonpeptide-based strategies. *Hypertens Res*. 2021;44:740–755. Verfügbar auf: URL: <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00643-z> Zugriff am 17. Dezember 2021
83. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA

- Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension [online]. 2017;71(6): 1269 – 1324. Verfügbar auf: URL: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.000000000000066?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.000000000000066?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)  
Zugriff am 14. Oktober 2020
84. Overbeck P. Neue Hypertonie-Leitlinien: Wie Patienten mit Bluthochdruck heute behandelt werden sollten. 29.04.2019. Verfügbar auf:  
URL: <https://www.kardiologie.org/hypertonie/dgk-jahrestagung-2019/neue-hypertonie-leitlinien--wie-patienten-mit-bluthochdruck-heut/16683764>  
Zugriff am 14. Oktober 2020
85. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT et al.; British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jun;6(6):464-475. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30071-8  
Zugriff am 1. April 2021
86. Schmeisl GW. Schwerpunkt „Hypertonie“: Therapie des Bluthochdrucks. *Diabetes-Forum* [online]. 2019;31(9):18-21. Verfügbar auf: URL: <https://www.diabetologie-online.de/a/schwerpunkt-hypertonie-therapie-des-bluthochdrucks-2036669>  
Zugriff am 15. Oktober 2020
87. Lebensstil bei Hochdruck. Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie [online]. Verfügbar auf: URL: <https://www.hochdruckliga.at/interessierte/nicht-medikamentoese-moeglichkeiten/> Zugriff am 15. Oktober 2020
88. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003 Nov 13;349(20):1893-906. DOI: 10.1056/NEJMoa032292  
Zugriff am 31. März 2021
89. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317  
Zugriff am 31. März 2021

90. Schlimpert V. Neue Hypertonie-Leitlinie der ESC/ESH – was Sie wissen sollten. 03.09.2018. Verfügbar auf: URL: <https://www.kardiologie.org/esc-kongress-2018/neue-hypertonie-leitlinie-der-esc-esh---was-sie-wissen-sollten/16092506> Zugriff am 15. Oktober 2020
91. Mende A. Therapie der Hypertonie: Nostalgie ist fehl am Platz. Pharmazeutische Zeitung online - DIE ZEITSCHRIFT DER DEUTSCHEN APOTHEKER. 21.01.2019. Verfügbar auf: URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/nostalgie-ist-fehl-am-platz/> Zugriff am 15. Oktober 2020
92. Mahfoud F, Böhm M, Bongarth CM, Bosch R, Schmieder RE, Schunkert H et al. Kommentar zu den Leitlinien (2018) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) für das Management der arteriellen Hypertonie. *Kardiologie* [online]. 15. Februar 2019;13:17–23 Verfügbar auf: URL: <https://doi.org/10.1007/s12181-019-0300-y> Zugriff am 15. Oktober 2020
93. De la Sierra A. New American and European Hypertension Guidelines, Reconciling the Differences. *Cardiol Ther* [online] 2019;8:157–166 Verfügbar auf: URL: <https://doi.org/10.1007/s40119-019-0144-3> Zugriff am 11. Oktober 2020
94. Mancia G, Agabiti Rosei E, Cifkova R, DeBacker G, Erdine S, Fagard R et al. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003;21:1011–1053 Verfügbar auf: URL: [http://www.dablededucational.org/pdfs/esh\\_esc\\_guideline2003.pdf](http://www.dablededucational.org/pdfs/esh_esc_guideline2003.pdf) Zugriff am 12. Oktober 2020
95. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 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). *J Hypertens* [online]. 2007;25:1105–1187 Verfügbar auf: URL: [http://www.dablededucational.org/pdfs/spring07/2007\\_esh\\_esc\\_guidelines.pdf](http://www.dablededucational.org/pdfs/spring07/2007_esh_esc_guidelines.pdf) Zugriff am 12. Oktober 2020
96. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension: Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:557-67. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0557 Zugriff am 12. Oktober 2020
97. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the

- SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun;24(11):987-1003. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3. Zugriff am 13. Oktober 2020
98. Slany J. Relevanz von Studien-Blutdruckwerten für die Praxis. Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension [online]. 2016; 20(2):40-44 Verfügbar auf: URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/13465.pdf> Zugriff am 30. März 2021
99. Braune S, Lücking CH. Orthostatische Hypotonie: Pathophysiologie, Differentialdiagnose und Therapie. Dtsch Arztebl [online].1997;94(50):A-3413 Verfügbar auf: URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/8866/Orthostatische-Hypotonie-Pathophysiologie-Differentialdiagnose-und-Therapie>. Zugriff am 14. Oktober 2020
100. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med [online]. 2015;373:2103-2116. DOI:10.1056/NEJMoa1511939 Zugriff am 11. Oktober 2020
101. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T, Mancina G. The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. Blood Press [online]. 2016;25(2):63-6. DOI: 10.3109/08037051.2015.1130775 Zugriff am 25. März 2021
102. Esler M. SPRINT, or False Start, Toward a Lower Universal Treated Blood Pressure Target in Hypertension. Hypertension [online]. 2016;67:266–267 Verfügbar auf: URL: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06735> Zugriff am 25. März 2021
103. Einecke D. Ärzte Zeitung: Hypertonie – Neue US-Leitlinien lockern Therapieziele. Springer Nature [online]. 17.01.2014. Verfügbar auf: URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Neue-US-Leitlinien-lockern-Therapieziele-348773.html> Zugriff am 14. Oktober 2020
104. Zeitmangel ist laut Fachgesellschaft das zentrale Problem in der Versorgung. 22. März 2016. Verfügbar auf: URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/66114/Zeitmangel-ist-laut-Fachgesellschaft-das-zentrale-Problem-in-der-Versorgung>. Zugriff am 10. Dezember 2021
105. Leng B, Jin Y, Li G, Chen L, Jin N. Socioeconomic status and hypertension: a meta-analysis. J Hypertens. 2015 Feb;33(2):221-9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000428. Zugriff am 17. Dezember 2021

106. Shahu A, Herrin J, Dhruva SS, Desai NR, Davis BR, Krumholz HM et al. Disparities in Socioeconomic Context and Association With Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes in ALLHAT. *Journal of the American Heart Association*. 2019 Jul 31;8:e012277. Verfügbar auf:  
URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012277> Zugriff am 17. Dezember 2021