



Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 2. AUFLAGE 2004

ARTERIELLE HYPERTONIE



ARZNEIMITTELKOMMISSION
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, d. h. eine ausreichende »Evidenz«, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Mortalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von LDL-Cholesterin oder Blutdruck. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein.

Die Therapieempfehlungen versuchen daher, insbesondere mit den »Kategorien zur Evidenz« trans-

parent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, bei der eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen das für den Patienten Richtige zu tun.

Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie

2. Auflage

Zur inhaltlichen Abstimmung mit der Deutschen Hypertonie Gesellschaft
s. a. Anhang zur Methodik, Nr. 12

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 31
Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen), April 2004

VORWORT 4

GRUNDLAGEN 5

Vorbemerkungen zur Pathophysiologie 5

Definition und Klassifikation 5

Diagnostik 5

THERAPIE 9

Therapieziel 9

Nichtmedikamentöse Therapie 9

Pharmakotherapie 10

Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen 16

Besondere Patientengruppen und Erkrankungsformen 21

LITERATUR 24

ANHANG 28

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik 28

»Selten wurde über die sachgerechte Behandlung des hohen Blutdrucks, der Hypertonie, so erhitzt debattiert wie in diesen Wochen«, leitete die »FAZ« vom 2. Juli 2003 ihren Artikel »Schaukampf um Leitlinien« ein. Tatsächlich waren in recht kurzer Abfolge große Studien wie ALLHAT (1) und ANBP2 (2) erschienen, deren unterschiedliche Aussagen zur Initialbehandlung auch rasch Protagonisten und Kritiker aus den jeweiligen Interessenlagern fanden. Es folgte die Publikation neuer amerikanischer (3) und europäischer Leitlinien (4), ebenfalls mit unterschiedlichen Empfehlungen. Die Differenzen finden sich dabei insbesondere auf den Ebenen der Hypertonie-Klassifikation, der Indikationsstellung zur antihypertensiven Therapie und der Wirkstoffauswahl. In diesem Spannungsfeld befindet sich auch die hier vorliegende 2. Auflage der Therapieempfehlungen zur Hypertonie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die zu den erwähnten Fragen eigenständig und begründet Stellung nimmt.

Dabei legt die Arzneimittelkommission besonderen Wert auf eine Indikationsstellung zur antihypertensiven Therapie, die nicht allein vom numerischen Wert des Blutdruckes, sondern ebenso vom kardiovaskulären Gesamtrisiko und dem evtl. Vorhandensein von hypertensiven Organschäden bestimmt wird. So ist z. B. beim Hypertonie-Stadium 1 und 2, aber nur niedrig bis mäßig erhöhtem kardiovaskulären Risiko, durchaus nicht zwingend und sofort eine antihypertensive Pharmakotherapie erforderlich, sie kann aber bei einem niedrigeren Blutdruck und hohem kardiovaskulären Risiko ratsam sein. Für die Ermittlung des KHK-Risikos hat sich die Arzneimittelkommission für den PROCAM-Risiko-Score entschieden, da er auf den Daten einer deutschen Population basiert und somit Erhebungs- und Anwendungspopulation in wesentlichen Charakteristika identisch sind. Die AkdÄ dankt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Assmann (Münster) ganz herzlich für die bereitwillige Überlassung der Daten zum PROCAM-Score und für die Unterstützung bei dessen Implementierung in die Therapieempfehlungen.

Bereits in der 1. Auflage dieser Therapieempfehlung nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien, der im Clearingverfahren des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin eine hohe methodische Qualität zuerkannt wurde und die von der Vertragsärzteschaft berücksichtigt werden soll, erfolgte die Zuordnung zu den Antihypertensiva der ersten Wahl konsequent nach dem ausreichenden Wirksamkeitsnachweis anhand von Studien mit relevanten klinischen Endpunkten und der Eignung aufgrund des Nebenwirkungsprofils. Wie wichtig es ist, nicht allein von einem Surrogatparameter wie der Blutdrucksenkung auf die Wirksamkeit zu extrapolieren, zeigte beispielhaft auch der Abbruch eines Studienarms der ALLHAT-Studie (1), als unter dem Alpha₁-Rezeptorenblocker Doxazosin deutlich mehr kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere Herzinsuffizienzen, auftraten als unter dem Diuretikum Chlortalidon. Alpha₁-Rezeptorenblocker waren mangels adäquater Endpunktstudien schon in der 1. Auflage unserer Therapieempfehlung nicht als »first line«-Medikation empfohlen worden.

In Anbetracht der Häufigkeit der arteriellen Hypertonie in der deutschen Bevölkerung, ihrer großen prognostischen Bedeutung und einer bislang immer noch unzureichenden pharmakotherapeutischen Versorgung verbindet die AkdÄ mit der Herausgabe dieser evidenzbasierten Therapieempfehlungen die Hoffnung, eine solide, praktikable und häufig zu Rate gezogene Grundlage für eine rationale und wirtschaftliche Hypertonietherapie geschaffen zu haben.

Diese Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der jeweiligen Fachmitglieder, der allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und des Vorstandes der Arzneimittelkommission.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group: JAMA 2000; 283: 1967-1975.
2. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al.: A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583-592.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
4. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension: J Hypertens 2003; 21: 1011-1053.

Vorbemerkungen zur Pathophysiologie

Ein erhöhter Blutdruck ist der **bedeutendste Risikofaktor** für zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie einer der wichtigsten Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung (KHK) und Nierenerkrankungen. Das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben korreliert dabei sowohl mit dem systolischen als auch mit dem diastolischen Blutdruck (1). Das geringste kardiovaskuläre Risiko hierfür besteht für Erwachsene bei durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerten < 120 mmHg und diastolischen Blutdruckwerten durchschnittlich < 80 mmHg. Bei höheren systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten, bereits im noch normalen Bereich (Tabelle 1), steigen die Hypertoniewahrscheinlichkeit in den nächsten Jahren sowie das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (2;3). Auch die isolierte systolische Hypertonie führt zu einem erhöhten vaskulären Risiko (4). Eine verbesserte Diagnostik und Therapie des hohen Blutdruckes verringern die Häufigkeit von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen. Ob jedoch Patienten mit einem Blutdruck von 120/80 mmHg von einer blutdruck-

senkenden Behandlung profitieren ist noch nicht in entsprechenden Interventionsstudien untersucht.

Entdeckungs-, Behandlungs- und Kontrollgrad der Hypertonie entsprechen in Deutschland bei weitem nicht den diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. Der Behandlungsgrad liegt seit Jahren unter 30 % (5). Selbst bei Hochrisikopatienten mit KHK liegt der Kontrollgrad der Hypertonie nach wie vor unter 50 % (6).

90–95 % der Patienten mit Bluthochdruck haben eine **primäre Hypertonie**. Eines der diagnostischen Ziele ist es, die 5–10 % der Patienten mit **sekundären Hypertonieformen** zu entdecken. Bei diesen Patienten finden sich in ca. 50 % eine renoparenchymatöse, in 30 % eine renovaskuläre sowie in 10 % eine endokrine Hypertonie. 10 % betreffen seltener Hypertonieformen wie z. B. die arzneimittelinduzierte Hypertonie. Bei dieser Form stehen Ovulationshemmer und nichtsteroidale Antirheumatika als Auslöser an erster Stelle.

Definition und Klassifikation

Eine Definition und Klassifikation der Hypertonie wurde von verschiedenen

nationalen und internationalen Fachgesellschaften vorgenommen. Sie unterscheiden sich nur geringfügig. Die Definition verschiedener Fachgesellschaften ist in Tabelle 1 dargestellt. In der aktuellen amerikanischen Leitlinie »The Seventh Report of the Joint National Committee« wurde ein systolischer Blutdruck von 120–139 oder ein diastolischer von 80–89 als »prähyperton« definiert (10).

Wenn systolischer und diastolischer Blutdruck in verschiedene Kategorien fallen, wird die **höhere Kategorie** zur Klassifizierung des individuellen Blutdrucks zugrunde gelegt. Große Bedeutung hat die Berücksichtigung von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren und von bereits eingetretenen hypertonespezifischen bzw. -typischen Organschäden wie Linksherzhypertrophie, Nephrosklerose, zerebrale Atherosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Augenhintergrundveränderungen (s. a. Tabellen 5 und 6). Das kardiovaskuläre Risiko ist auf jedem Blutdruckniveau deutlich höher bei Patienten mit den genannten Organschäden. Erkennung und – soweit möglich – Behandlung dieser Organschäden und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren sind entscheidend, um das Risiko von Patienten mit erhöhtem Blutdruck zu reduzieren. Die Einteilung der WHO differenziert gemäß den hypertoniebedingten Organschäden unterschiedliche Stadien.

Tabelle 1: Einteilung der Hypertonie im Erwachsenenalter (≥ 18. J.) nach Joint National Committee VI 1997 (7), Deutscher Hypertonie Gesellschaft 2001 (8) und European Society of Hypertension – European Society of Cardiology 2003 (9)

Blutdruck	systolisch (mmHg)		diastolisch (mmHg)
optimal	< 120	und	< 80
normal	120–129	und	80–84
noch normal	130–139	oder	85–89
Hypertonie			
Stadium 1 (leicht)	140–159	oder	90–99
Stadium 2 (mittelschwer)	160–179	oder	100–109
Stadium 3 (schwer)	≥ 180	oder	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90
maligne Hypertonie:	diastolischer Blutdruck ≥ 115 mmHg und Fundus hypertonicus malignus		

Diagnostik

Blutdruckmessung

Für klinische Zwecke werden im wesentlichen folgende Arten der Blutdruckmessung unterschieden:

- traditionelle, nicht automatisierte Praxismessung (»Gelegenheitsmessung«),
- Blutdruckselbstmessung und
- ambulante 24-Std.-Blutdruckmessung (ABDM).

In der vorliegenden Therapieempfehlung sind sämtliche nicht näher spezifizierten Blutdruckangaben als Messwerte für die »einfache Praxismessung« zu verstehen. Dies gilt insbes. auch für die

Tabellen zur Einteilung der Hypertonie (Tabelle 1), zu Zielwerten (Tabelle 3) und zur Indikationsstellung für die antihypertensive Therapie (Tabelle 5).

Traditionelle Praxismessung (»Gelegenheitsmessung«)

Alle wichtigen klinischen Studien zur Wirksamkeit von Antihypertensiva, aber

auch epidemiologische Studien, basieren auf der Praxismessung. Sie ist daher auch Grundlage für die Schweregrad-einteilung der arteriellen Hypertonie und die Indikationsstellung zur Therapie (Tabellen 1 und 5).

Die Diagnose Hypertonie sollte nicht auf der Basis einer einzelnen Blutdruckmessung gestellt werden. **Initial erhöhte**

Blutdruckwerte müssen bei mindestens ein bis zwei weiteren Arztbesuchen innerhalb von vier Wochen bestätigt werden (Ausnahme: bei schwerer Hypertonie). Die Nichtanwendung breiterer Blutdruckmanschetten bei größerem Armumfang (ab 33 cm: Manschettenbreite 15 cm, ab 42 cm: Manschettenbreite 18 cm)

Tabelle 2a: Basisdiagnostik der Hypertonie, modifiziert nach (8)

Hypertonieursachen?	Diagnostische Maßnahmen*	Kardiovaskuläre Komplikationen?
Genetische Belastung? Phäochromozytom?	Anamnese Dauer der Hypertonie? Höhe der Blutdruckwerte? Hypertonie familiär? Krisenhafte Blutdruckerhöhungen?	
Renale Hypertonie? Diabetische Nephropathie?	Selbst, familiär: Nierenkrankheiten? <i>Diabetes mellitus?</i> TIA? PRIND? Schlaganfall? KHK? Belastungsdyspnoe? Claudicatio intermittens? <i>Gewichtsverlauf?</i> <i>Körperliche Aktivität?</i> <i>Rauchgewohnheiten?</i>	zerebrovaskulär? kardial? kardial? pAVK?
Schlafapnoe?	Schnarchen? <i>Bisher verordnete Antihypertensiva?</i> <i>Therapieerfolg? Nebenwirkungen?</i> <i>»Begleiterkrankungen« und deren Therapie?</i>	
Medikamentös/stoffbedingt	<i>Alkohol? Lakritze?</i> <i>Psychostimulantien?</i> <i>Immunsuppressiva?</i> <i>Antirheumatika? Erythropoietin?</i> <i>Sexualhormone?</i> <i>Sympathomimetika?</i>	
Temporäre Blutdrucksteigerung?	Psychoziale Belastungen?	
Aortenisthmusstenose?	Körperliche Untersuchung Blutdruck an beiden Armen <i>Blutdruck im Stehen</i>	
Cushing? Hypothyreose?	Habitus <i>Gewicht, Größe, BMI</i> Herz, Lunge Karotiden	Herzinsuffizienz? Karotisstenose, -verschluss?
Nierenarterienstenose?	Abdomen (Auskultation) Palpation:	
Zystennieren? Harnstauung?	Nierenlager, Blase, Prostata Aorta	Aortenaneurysma?
Aortenisthmusstenose?	Leisten-, Fußpulse Lähmungen? Aphasie? Demenz?	pAVK? zerebrovaskulär?

* kursiv: weitere Risiken oder von Bedeutung für die Therapie der Hypertonie

kann höhere Blutdruckwerte vor-täuschen und zur Fehlbehandlung führen.

Der Blutdruck wird bei der ersten Untersuchung nach 5 Min. Ruhe im **Sitzen** an beiden Armen sowie im **Liegen** und im **Stehen** gemessen. In den letzten 30 Min. vor der Messung sollte der Patient weder rauchen noch Kaffee trinken. Zwei oder ggf. mehr Messungen in 2-minütigen Abständen sollten gemittelt werden. Das Ergebnis wird für die Klassifikation des Hochdrucks bzw. für die Risikostratifizierung verwendet. Für **Therapieentscheidungen** wird dagegen der **niedrigste Wert** zugrunde gelegt. Im allgemeinen wird die Korotkoff-Phase V (völliges Verschwinden der Geräusche) zur Festlegung des diastolischen Blutdruckwertes verwendet. Die Korotkoff-Phase IV (Leiserwerden der Geräusche) wird dagegen empfohlen, wenn die Geräusche bis nahe 0 mmHg hörbar sind (z. B. bei der Ergometrie). Wenn die Werte zur vorhergehenden Messung um > 5 mmHg differieren, wird eine weitere Messung empfohlen. Bei grenzwertigen Blutdrücken oder V. a. Praxishypertonie sollten zur besseren diagnostischen Einschätzung ergänzen-

de Untersuchungen wie die ambulante 24-Std.-Blutdruckmessung und/oder die Blutdruckselbstmessung über ein bis zwei Wochen erfolgen.

Blutdruckselbstmessung

Eine Selbstmessung ist nach Anleitung durch den behandelnden Arzt hilfreich bei der Erkennung einer **Praxishypertonie**, der Evaluierung des **Schweregrades** des Hochdrucks und der Beurteilung der **Therapieeffektivität**. Bei der allgemein üblichen Verwendung automatischer Oberarm- oder Handgelenkgeräte bei der Eigenmessung sollten vorzugsweise Geräte verwendet werden, die einen klinischen Eignungstest (z. B. Gütesiegelprotokoll der Hochdruckliga) bestanden haben (11). Zur Beurteilung des individuellen Messfehlers sind mindestens einmal simultane oder sequentielle Vergleichsmessungen mit der Standardmethode und dem Gerät des Patienten durch den Arzt oder seine HelferIn notwendig. Die Datenlage zur prognostischen Bedeutung der Selbstmessung ist bislang unzureichend. Epidemiologische Untersuchungen weisen auf Vorteile der Selbstmessung bei der Einschätzung des kardiovaskulären

Risikos (Mortalität, Schlaganfall) gegenüber der Praxismessung hin (12;13).

Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM)

In den letzten Jahren hat die ABDM zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mit ihr kann eine **Praxishypertonie** und auch eine seltener vorkommende Praxisnormotonie mit normalen Werten in der Praxis, aber erhöhten während des Arbeitstages nachgewiesen werden. Insbes. kann mit dieser Methode auch der **nächtliche Blutdruck** beurteilt werden, der systolisch im Vergleich zu den Tagwerten um 10–15 mmHg und diastolisch um 15–20 mmHg abfallen sollte. Ein fehlender nächtlicher Blutdruckabfall ist prognostisch ungünstig. Der **nächtliche Blutdruckabfall fehlt oder ist vermindert in vielen Fällen von sekundärer Hypertonie, bei hypertensiven oder diabetischen Endorganschäden, Schlafapnoe, Schwangerschaftshypertonie** und anderen Umständen. Die Datenlage zur vergleichenden prognostischen Bedeutung von ABDM vs. Praxismessung ist begrenzt und weitere Studien erscheinen erforderlich (14). Bisherige Unter-

Tabelle 2b: Basisdiagnostik der Hypertonie, modifiziert nach (8)

Hypertonieursachen?	Diagnostische Maßnahmen*	Kardiovaskuläre Komplikationen?
Renaler, renovaskulärer Hochdruck? primärer Aldosteronismus? Diabetische Nephropathie?	Laboruntersuchungen Blut: Kreatinin Kalium Glukose <i>Cholesterin (HDL, LDL), Triglyzeride</i> <i>Harnsäure?</i> Urin: Protein korpuskuläre Bestandteile Glukose	Nephrosklerose?
Renaler Hochdruck? Renaler Hochdruck? Diabetische Nephropathie?	Apparative Untersuchungen EKG Sonographie: Nieren Nebennieren Aorta Funduskopie (bei ≥ 115 mmHg diastolisch)	Nephrosklerose? Arrhythmie? KHK? LVH? Aortensklerose, -aneurysma? Maligne Hypertonie?

* kursiv: weitere Risiken oder von Bedeutung für die Therapie der Hypertonie

suchungen zeigen, dass die Ergebnisse von Langzeitblutdruckmessungen besser mit hypertensiven Organschäden wie z. B. der linksventrikulären Hypertrophie (15) oder mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (16) korrelieren als die Werte der traditionellen Blutdruckmessung.

Vergleich der Normgrenzen

Im Mittel entspricht ein systolischer Blutdruck von 140 mmHg bei der traditionellen Messung 135 mmHg bei der Selbstmessung oder bei der ABDM am Tage, ein diastolischer Blutdruck von 90 mmHg einem solchen von 85 mmHg. Als Normgrenze für die mittleren Nachtstunden bei der ABDM gelten 120/75 mmHg.

Weitere Diagnostik

Die Basisdiagnostik (Tabelle 2a und 2b) von Hochdruckpatienten sollte – neben der Feststellung des **Schweregrades** der Hypertonie, der Erkennung von **Organschäden** und **zusätzlichen Risikofaktoren** – auch der Ermittlung **ursächlicher Faktoren** dienen. Außerdem sollten prognostisch oder therapeutisch relevante **Begleiterkrankungen und -medikationen** erkannt werden.

Patienten mit schwerer Hypertonie bedürfen einer intensiven Diagnostik zur Feststellung möglicher Hypertonieursachen, die beseitigt werden können. Bei Patienten mit grenzwertig erhöhtem Blutdruck ist vor Therapiebeginn mit den verschiedenen verfügbaren Methoden zu klären, wie hoch das repräsentative Blutdruckniveau liegt und ob bereits Organveränderungen (z. B. linksventrikuläre Hypertrophie) eingetreten sind.

Eine intensive Abklärung inkl. endokrinologischer Diagnostik (u. a. TSH, Kalzium, Renin, Aldosteron, Glukokortikoide, Katecholamine, Angiographie) ist in folgenden Fällen zu empfehlen:

- bei entsprechenden pathologischen Befunden im o. g. Basisprogramm, sofern eine sekundäre Hypertonie vermutet werden kann,
- bei einem Fehlen der physiologischen Nachtabsenkung im Rahmen der Langzeitblutdruckmessung,

- bei einer plötzlich aufgetretenen Hypertonie bei einem bisher normtonen Patienten,
- bei jüngeren Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hypertonie und
- bei Resistenz auf eine Zwei- oder Mehrfachkombination von Antihypertensiva.

Auch täglicher Alkoholgenuss (> 30 g) (17) und Arzneistoffe können für Blutdruckerhöhungen oder das verminderte Ansprechen einer antihypertensiven Therapie verantwortlich sein:

- Psychostimulantien (und Derivate, inkl. Appetitzügler),
- Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus, Glukokortikoide),
- nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR), sowie
- Erythropoetin, Mineralokortikoide, Anabolika, Kokain, MAO-Hemmer und Bromocriptin.

Therapieziel

Zentrales therapeutisches Ziel ist die **Reduktion der zerebro- und kardiovaskulären sowie renalen Morbidität und Mortalität**. Hierzu sollten Blutdruckwerte $< 140/90$ mmHg, bei Patienten zwischen 65 und 85 Jahre $< 160/90$ mmHg erreicht werden (7).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist im Mittel das kardiovaskuläre Risiko um so geringer, je stärker der Blutdruck gesenkt werden kann (131), insbes. wenn eine Mikroalbuminurie oder andere Zeichen einer diabetischen Nephropathie vorliegen. Daher gelten hier niedrigere Zielblutdruckwerte, die gerundete Werte auf der Basis von Interventionsstudien darstellen (Tabelle 3). Für Kinder, Jugendliche und Schwangere gelten besondere Regeln.

Nichtmedikamentöse Therapie

Indikationsstellung

Die Indikation zu nichtmedikamentösen Maßnahmen ist gegeben bei gering erhöhtem Blutdruck als alleinige Therapie, bei schwererer Hypertonie gemeinsam mit der Pharmakotherapie (Tabelle 5).

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Für verschiedene nichtmedikamentöse Maßnahmen konnte anhand kontrollierter klinischer Studien eine **Blutdrucksenkung** belegt werden. Nachweise für eine Reduktion der **Morbidität** oder **Mortalität** existieren nicht (14, 132).

Gewichtsreduktion bei Übergewicht

Nach dem Cochrane Review von Mulrow et al. (18) wurde in den zugrunde

liegenden klinischen Studien eine Gewichtsreduktion von 3–9 % erzielt, die mit einer Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes von 3 % verbunden war. Eine Gewichtsreduktion wirkt sich zudem günstig auf evtl. Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen aus (19).

Gesteigerte körperliche Aktivität

Die evidenzbasierten Empfehlungen der Canadian Hypertension Society (20), aber auch Metaanalysen (21;22) von randomisierten kontrollierten Studien zeigen, dass regelmäßiges körperliches Training bei normo- und hypertensiven Personen den Blutdruck senken kann. Aufgrund – allerdings recht kleiner – Einzelstudien kann auch bei einem Training mittlerer Intensität (z. B. 5 x 30 Min./Woche rasches Gehen) eine Blutdrucksenkung von 5–10 mmHg erwartet werden (20), wobei jedoch auch negative Studienergebnisse vorliegen, v. a. wenn die mittleren Tageswerte ambulanter Blutdruckmessungen zugrunde gelegt werden (23). Eine über 25 Jahre laufende prospektive Kohortenstudie (24) erbrachte für männliche Hypertoniker Hinweise auf eine mögliche Reduktion von kardiovaskulärer und Gesamtmortalität bei Befolgung intensiven körperlichen Trainings mehrmals in der Woche im Vergleich zu fehlendem oder geringem körperlichen Einsatz.

Kochsalzrestriktion

Nach randomisierten und kontrollierten Studien sowie Metaanalysen kann bei Hypertonikern durch Kochsalzreduktion eine Blutdrucksenkung um etwa 1–4 mmHg systolisch und 0,6–2 mmHg diastolisch erreicht werden (25–29). Die

Blutdrucksenkung ist dabei deutlicher bei Patienten > 45 Jahren und bei Patienten mit höherem Blutdruck, geringer bei Normotonikern. Bei gemeinsamer Kochsalz- und Gewichtsreduktion konnte auch eine Reduktion der antihypertensiven Medikation erfolgen. Obwohl durchaus individuelle Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf Kochsalz bestehen (Kochsalzsensitivität), ist aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse eine Kochsalzrestriktion auf etwa 5 g/Tag Bestandteil internationaler Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung (7;14;30). In jedem Fall sollten kochsalzreiche Nahrungsmittel gemieden werden. Eine niedrig dosierte Diuretikatherapie bei gleichzeitig kochsalzreicher Ernährung ist nicht sinnvoll.

Gesundheitsfördernde Ernährung

Außerdem finden sich gute Belege für eine blutdrucksenkende Wirkung insbes. bei Hyper- (bis 11/6 mmHg), aber auch bei Normotonikern (bis 4/2 mmHg) durch eine **obst- und gemüsereiche, sowie an gesättigten Fetten arme Ernährung** (DASH-Diät) (20;31–33), die in der Regel auch mit einer Reduktion des Kochsalzverzehr einhergeht. An Stelle des peinlich genauen Beachtens einzelner Nahrungsbestandteile wird auch unter allgemeinen gesundheitlichen Gesichtspunkten eine Ernährung empfohlen, die reich an Früchten und Gemüse ist, Molkereiprodukte mit niedrigem Fettgehalt, Fasern und Mineralien enthält, aber arm an Kochsalz ist. Ihre blutdrucksenkende Wirkung ist belegt (31). Mit dieser Ernährungsweise kann auch eine Senkung erhöhter LDL-Werte angestrebt werden. Insbes. unter ambulanten Bedingungen wird jedoch oft nur ein geringgradiger Erfolg erzielt (34–36) und in Abhängigkeit von der Höhe des Wertes, der Compliance und dem kardiovaskulären Risiko eine medikamentöse Therapie erforderlich (s. hierzu auch: Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen (37)).

Reduktion des Alkoholkonsums

Chronischer Alkoholkonsum ist mit erhöhtem Blutdruck und einer schlechteren Compliance bei der antihypertensiven Medikation verbunden (38). Xin et al. fanden v. a. bei stärkerem Alkohol-

Tabelle 3: Anzustrebende Zielblutdruckwerte bei Praxismessung

Generelles Therapieziel

$< 140/90$ mmHg (soweit möglich auch im Alter)

Hochrisikopatienten

$< 130/80$ mmHg Niereninsuffizienz, KHK, Diabetes mellitus mit Mikroalbuminurie

$< 125/75$ mmHg Proteinurie > 1 g/Tag

Tabelle 4: Empfohlene nichtmedikamentöse Maßnahmen, deren blutdrucksenkende Wirkungen belegt (I.) oder von denen günstige Wirkungen auf das Risiko von Herz-Kreislaufkrankungen (II.) zu erwarten sind.

I. Senkung des Blutdruckes

- Gewichtsreduktion bei Übergewicht
- Vermehrte körperliche Aktivität (z. B. dynamisches Ausdauertraining $\geq 3 \times 30$ Min./Woche)
- Reduktion der Kochsalzaufnahme auf 5–6 g/Tag anstreben
- Reduktion des Alkoholkonsums (< 30 g/Tag)

II. Prävention von Folgeerkrankungen, jedoch kein oder nur geringer Einfluß auf den Blutdruck:

- Einstellen des Rauchens
- Cholesterinsenkende Ernährung
- Gesundheitsfördernde Ernährung (obst- und gemüsereiche, fettarme und fettmodifizierte Kost)

konsum eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Blutdrucksenkung und prozentualer Reduktion des Alkoholkonsums (39). In einer systematischen Übersicht randomisierter und kontrollierter Studien zur Reduktion des Alkoholkonsums konnte für Normotensive eine konsistente Blutdrucksenkung gesichert werden, während für Patienten mit Hypertonie ebenfalls niedrigere Blutdruckwerte gemessen wurden, die jedoch in etwa der Hälfte der Vergleiche keine statistische Signifikanz erreichten (40). Im Vergleich zur vollständigen Abstinenz wurden mit kleinen Alkoholmengen (< 30 g/Tag) günstige Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko gefunden (41).

Rauchen führt zu akuten Blutdruck-erhöhungen (42), erhöht aber v. a. das kardiovaskuläre Risiko (43). Daher ist allen Rauchern, insbes. auch jenen mit einer Hypertonie ein sofortiger Rauchstopp anzuraten (s. hierzu auch: Empfehlungen der AkdÄ zur Tabakabhängigkeit (43)).

Nichtmedikamentöse Maßnahmen, darunter auch solche zur günstigen Beeinflussung des Lebensstils (Tabelle 4), sollten auch bei Patienten angestrebt werden, die eine medikamentöse Therapie benötigen (Abbildung 2). Zum Erhalt der Therapietreue des Patienten kann bei leichteren Formen der Hypertonie gleichzeitig mit nichtmedikamentösen Maßnahmen und mit einer niedrig dosierten antihypertensiven Medikation begonnen werden mit der berechtigten Aussicht, die Medikation

im weiteren Verlauf reduzieren oder absetzen zu können (29).

Pharmakotherapie

Indikationsstellung

Die Angabe eines für alle Patienten geltenden Blutdruckgrenzwertes, dessen Überschreiten eine antihypertensive Therapie notwendig macht, ist nicht sinnvoll. Wie auch bei anderen Erkrankungen, z. B. Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes mellitus, die Risikofaktoren für schwere Herz-Kreislaufkrankungen darstellen, ist bei der **Indikationsstellung zur antihypertensiven Therapie** stets das **kardiovaskuläre Gesamtrisiko** zu berücksichtigen (s. u.). So kann auf der Basis einer Nutzen-Risiko-Kostenabwägung, z. B. bei einem älteren diabetischen Patienten mit durchgemachtem Herzinfarkt, eine antihypertensive Behandlung bei mittleren Gelegenheitsblutdruckwerten um 140/90 mmHg indiziert sein. Hingegen können mittlere Werte um 150/90 mmHg, z. B. bei einer jungen Patientin ohne jegliche weitere Risiken oder Endorganschäden, nur Anlass zu einer weiteren Beobachtung und zu nichtmedikamentösen Maßnahmen geben, aber nicht zum Beginn einer medikamentösen antihypertensiven Therapie führen.

Absolutes kardiovaskuläres Risiko

Bereits bei geringen Blutdruckerhöhungen steigt das kardiovaskuläre Risiko. Dieser Anstieg ist jedoch zunächst so

gering, dass sich der einzelne Patient bei einer realistischen Abschätzung von Nutzen, Risiko und Kosten wohl zumeist gegen eine medikamentöse Behandlung entscheiden wird. Außerdem würden sich die Behandlungskosten wegen der Häufigkeit geringer Blutdruckerhöhungen zu erheblichen finanziellen Belastungen des Gesundheitssystems summieren. Daher wird aus ärztlichen und ökonomischen Gründen in Deutschland wie in Europa an einem nach dem kardiovaskulären Gesamtrisiko differenzierten Behandlungsbeginn festgehalten.

Zur Risikoabschätzung wurden unterschiedliche Instrumente mit verschiedenen Vor- und Nachteilen entwickelt, so z. B. der neuseeländische Cardiovascular Disease Risk-Benefit Prediction Guide (44), die Sheffield-Tables (45), die gemeinsamen Empfehlungen der Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention (46), die Joint British Recommendations (47;48), das dänische PRECARD-Programm (49) und der deutsche PROCAM-Risiko-Score (50).

Die AkdÄ hat sich für ihre Leitlinien zur Übernahme des **PROCAM-Risiko-Score** (Abbildung 1) entschieden, da dieser auf Daten einer deutschen Population (PROCAM-Studie, Münster) basiert. Vergleichende Untersuchungen hatten gezeigt, dass die Daten der Framingham-Studie, die den meisten Risiko-Scores zugrunde liegen, das Risiko für deutsche Populationen um etwa 50 % deutlich überschätzen (51). Daher sollten Instrumente zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos möglichst auf den epidemiologischen Daten des Herkunftslandes der Patienten beruhen.

Als die Leitlinien der AkdÄ zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen (Neuaufgabe 2004), der stabilen KHK (52) und der arteriellen Hypertonie erstellt wurden, wurde versucht, die Aussagekraft des PROCAM-Risiko-Scores durch Hinzufügen weiterer deutscher Daten aus der MONICA/KORA-Studie zu optimieren. Es ließ sich dadurch jedoch keine Verbesserung der prädiktiven Aussagekraft des PROCAM-Risiko-Scores erreichen. Durch den gepoolten Datensatz beider Studien wurde allerdings das Verhältnis der Absolutrisiken von Män-

Abbildung 1: PROCAM-Risiko-Score. Die Addition der Punkte in der linken Kolonne ergibt die Gesamtpunktzahl und das zugehörige Risiko. Für nicht diabetische Frauen ist das ermittelte Risiko durch vier zu dividieren. Eine elektronische Version des PROCAM-Risiko-Scores findet sich im Internet (www.chd-taskforce.de). Die in Abbildung 1 gefundenen Risikokategorien finden Eingang in die Indikationsstellung zur antihypertensiven Therapie (Tabelle 5).

Anzahl der Punkte für die jeweiligen Risikofaktoren		
Alter (männlich: 35-65 Jahre; weiblich: 45-65 Jahre)		
35-39		0
40-44		6
45-49		11
50-54		16
55-59		21
60-65		26
LDL-Cholesterin		
mg/dl	mmol/l	
< 100	< 2,59	0
100-129	2,59-3,36	5
130-159	3,37-4,13	10
160-189	4,14-4,91	14
≥ 190	≥ 4,92	20
HDL-Cholesterin		
mg/dl	mmol/l	
< 35	< 0,91	11
35-44	0,91-1,16	8
45-54	1,17-1,41	5
≥ 55	≥ 1,42	0
Triglyzeride		
mg/dl	mmol/l	
< 100	< 1,14	0
100-149	1,14-1,70	2
150-199	1,71-2,27	3
≥ 200	≥ 2,28	4
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
< 120		0
120-129		2
130-139		3
140-159		5
≥ 160		8
Rauchen während der letzten 12 Monate		
Ja		8
Nein		0
Diabetes mellitus bekannter Diabetes oder nü-BZ ≥ 120 mg/dl (6,66 mmol/l)		
Ja		6
Nein		0
Myokardinfarkt in der Familie vor dem 60. Lj.		
Ja		4
Nein		0

Absolutes 10-Jahres-Risiko eines akuten koronaren Ereignisses für jede Punktzahl (%)	
Gesamtpunktzahl	10-J.-Risiko (%)
≤ 20	< 1,0
21	1,1
22	1,2
23	1,3
24	1,4
25	1,6
26	1,7
27	1,8
28	1,9
29	2,3
30	2,4
31	2,8
32	2,9
33	3,3
34	3,5
35	4,0
36	4,2
37	4,8
38	5,1
39	5,7
40	6,1
41	7,0
42	7,4
43	8,0
44	8,8
45	10,2
46	10,5
47	10,7
48	12,8
49	13,2
50	15,5
51	16,8
52	17,5
53	19,6
54	21,7
55	22,2
56	23,8
57	25,1
58	28,0
59	29,4
≥ 60	≥ 30,0

Für **Männer und Frauen** ist bei bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen oder Hochdruckfolgen das Risiko > 20 %.

Tabelle 5: Antihypertensive Behandlung gemäß Blutdruck und kardiovaskulärem Risiko, modifiziert nach »2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines« (9)

Blutdruck (mmHg)	PROCAM-Risiko-Score [%]	Maßnahmen
noch normal (130–139/85–89)	< 10	NM
	10–20	NM + K
	> 20	NM + PT
Stadium 1 + 2 (140–179/90–109)	< 10	NM + K
	10–20	NM + K
	> 20	NM + PT
Stadium 3 (≥ 180/110)	< 10	NM + PT
	10–20	NM + PT
	> 20	NM + PT

3–12 Mon.	≥ 140–159/90–99	→ PT erwägen
≥ 3 Mon.	< 140/90	→ K
	≥ 140/90	→ PT

NM Nichtmedikamentöse Maßnahmen (Lebensstil-Modifikation, s. Tabelle 4)
 PT Pharmakotherapie (s. Stufenplan Abbildung 2)
 K Kontrolle von Blutdruck, Risikofaktoren, Begleit- und Folgeerkrankungen (Tabelle 6)

nern : Frauen = 4 : 1 von PROCAM mit guter Validität bestätigt, d. h. das nach PROCAM berechnete Risiko ist für Frauen durch vier zu dividieren. Dies gilt jedoch nicht für Diabetikerinnen, deren berechnetes Risiko dem der Männer entspricht. Der Endpunkt Schlaganfall war in der PROCAM-Studie zu selten, in der MONICA-Studie überhaupt nicht erfasst, so dass sich aus diesen Daten das Risiko nicht berechnen lässt. Dennoch geht die Erhöhung des koronaren Risikos auch mit einem Ansteigen des kardiovaskulären Gesamtrisikos einher (Faustregel: kardiovaskuläres Gesamtrisiko = koronares Risiko x 4/3) (48;54). Daher

kann, entsprechend dem Vorgehen der British Hypertension Society, die Ermittlung des koronaren Risikos durchaus als pragmatischer Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse inkl. Schlaganfall angesehen werden (48;54;55).

Der im PROCAM-Risiko-Score allein aufgeführte systolische Blutdruck wird generell, v. a. aber jenseits des 50. Lj. als guter Risikoprädiktor bewertet (56;57). Insgesamt ist der PROCAM-Risiko-Score als ein geeignetes diagnostisches und didaktisches Hilfsmittel anzusehen, um auch dem Patienten die multifaktorielle Genese des Risikos bewusst zu machen und gleichzeitig

die Höhe des Risikos orientierend abschätzen zu können.

Bei Hypertonie des **Stadiums 3** ist eine rasche Entscheidung zur **Pharmakotherapie** kurz nach Sicherung der Diagnose empfehlenswert. Bei **noch normalem Blutdruck oder in den Stadien 1 und 2** sind, **abhängig von ermitteltem Risiko**, zunächst Blutdruckkontrollen und nichtmedikamentöse Maßnahmen zu erwägen (Tabelle 5). Bei erhöhtem Risiko muss früher, bei hohem Risiko sofort eine medikamentöse Intervention erfolgen, bei maligner Hypertonie ≥ 115 mmHg diastolisch (mit entsprechenden Fundusveränderungen, ggf. eingeschränkter Nierenfunktion) auch stationär.

Patienten mit **kardiovaskulären Erkrankungen bzw. hypertensiven Organschäden** (Tabelle 6) wie z. B. manifester KHK und anderen klinischen Atherosklerosemanifestationen (pAVK, Karotisstenose > 50 %, Schlaganfall, TIA, Bauchaortenaneurysma) sind immer Hochrisikofälle, entsprechend einem 10-Jahres-KHK-Risiko > 20 %.

Tabelle 6: Kardiovaskuläre Erkrankungen und hypertensive Organschäden, die zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Hypertonie beitragen können, nach JNC VII, 2003 Seventh Report (10)

Symptomatische kardiovaskuläre Erkrankungen/hypertensive Organschäden

- **Herzerkrankungen**
 - linksventrikuläre Hypertrophie
 - Angina pectoris
 - vorangegangener Myokardinfarkt
 - vorangegangene koronare Revaskularisation
 - Herzinsuffizienz
- **Schlaganfall, TIA oder PRIND**
- **Nierenerkrankung**
- **pAVK**
- **Retinopathie**

Wirkstoffauswahl

Bei der Wirkstoffauswahl zur antihypertensiven Therapie sind neben der selbstverständlichen Beachtung der Kontraindikationen prinzipiell folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte, d. h. Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität,
- Eignung von Wirkmechanismus bzw. Wirkprofil für die individuelle Indikationsstellung,
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit,
- Patientenpräferenzen.

Für die Therapie stehen Vertreter mehrerer Wirkstoffgruppen zur Verfügung (Tabelle 9). Die **Wirksamkeit im Sinne der Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität** sowie Gesamtmortalität ist für die einzelnen Antihypertensivgruppen jedoch in unterschiedlichem Maße belegt (s. »Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen«). Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung (Surrogatparameter) kann die Wirksamkeit auf diese eigentlich wichtigen klinischen Endpunkte unterschiedlich sein (58–60). Dies sollte bei der Wirkstoffauswahl Berücksichtigung finden.

Die beste Datenlage (s. a. »Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen und Wirkstoff-

gruppen«) existiert für **Thiaziddiuretika** und **Betablocker** (8;61–65). Da plazebo-kontrollierte Studien bei Hypertonie in der Regel nicht mehr zu rechtfertigen sind, gelten diese Substanzen auch als Referenzarzneimittel für neuere Antihypertensiva. Für **ACE-Hemmer** (s. a. »Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen«) kann der Wirksamkeitsnachweis anhand klinischer Endpunkte inzwischen als bestanden gelten. Neben Ergebnissen von klinischen Studien, die auf eine weitgehend vergleichbare Wirksamkeit von Vertretern dieser Antihypertensivgruppen hinweisen (66–68) finden sich auch Studien und Metaanalysen (62–64;69), die jeweils unterschiedliche Wirkstoffe dieser Antihypertensivgruppen als zu bevorzugende Substanzen favorisieren. Die für alle diese Antihypertensivgruppen belegte, allenfalls geringgradig unterschiedliche Wirksamkeit und die Notwendigkeit, letztendlich eine für den betreffenden Patienten individuelle Entscheidung vornehmen zu müssen, relativieren die Bedeutung einer gelegentlich daraus abgeleiteten Differentialtherapie. Diuretika, Betablocker und ACE-Hemmer sind daher gleichsam als Mittel der ersten Wahl für Erstbehandlung und Monotherapie der unkomplizierten Hypertonie anzusehen (Abbildung 2).

Langwirksame **Kalziumantagonisten** und **AT₁-Antagonisten** müssen bei der

Initialtherapie in die differentialtherapeutischen Überlegungen einbezogen werden, wenn durch die Behandlung gleichzeitig bestehender Erkrankungen, hypertonietypischer Organschäden oder anderer spezieller Indikationen (Tabelle 7) günstige Wirkungen zu erwarten sind oder wenn Unverträglichkeiten gegenüber Substanzen der erstgenannten Gruppen bestehen. In diese differentialtherapeutische Entscheidung sollte auch eingehen, inwieweit derartige Indikationen nur hypothetisch oder durch Belege aus klinischen Studien gesichert sind.

Alpha₁-Blocker können nach den Ergebnissen der ALLHAT-Studie (58) nicht mehr zur antihypertensiven Monotherapie oder zur Behandlung in Zweierkombination empfohlen werden (s. »Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen«).

Antisymphotonika und **direkte Vasodilatoren** erscheinen aufgrund ihres jeweiligen Nebenwirkungspotentials heute für die Monotherapie kaum geeignet (7;8). Sie sind jedoch wichtige Reserveantihypertensiva im Rahmen einer Dreifachkombination.

Je höher der Blutdruck und je zwingender die Blutdrucksenkung umso geringer ist das Gewicht der gesamten differentialtherapeutischen Überlegungen, da die antihypertensive Wirkung der Substanzen und ihrer Kombinationen ganz in den Vordergrund rückt.

Tabelle 7: Gesicherte zusätzliche Wirkungen/Indikationen (+) und nachteilige Wirkungen (–) von Antihypertensiva

	Diuretika	Betablocker	ACE-Hemmer	AT ₁ -Antagonisten	Kalziumantagonisten
Herzinsuffizienz	+	+ ¹	+	+	–
Angina pectoris (stabil)		+			+ ⁶
Z. n. Myokardinfarkt		+ ²	+		
Diabetes mellitus		+ ³	+	+	
Obstruktive Lungenerkrankung		–			
Nierenerkrankung, diabetische Nephropathie	+ ⁴		+ ⁵	+ ⁵	
Schwangerschaft	s. Tabelle 10				

¹ Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol additiv zu ACE-Hemmern

² ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA)

³ beta₁-selektive Rezeptorenblocker senken das kardiovaskuläre Risiko; Maskierung von Hypoglykämiesymptomen möglich

⁴ Niereninsuffizienz: keine Thiazide sondern Schleifendiuretika verwenden; wegen Gefahr der Hyperkaliämie keine »Kaliumsparer«

⁵ Kontraindikation bei Nierenarterienstenose beidseits oder bei Einzelniere

⁶ Dihydropyridin-Kalziumantagonisten sind im Zeitraum bis zu 4 Wochen nach Infarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert

Praktisches Vorgehen

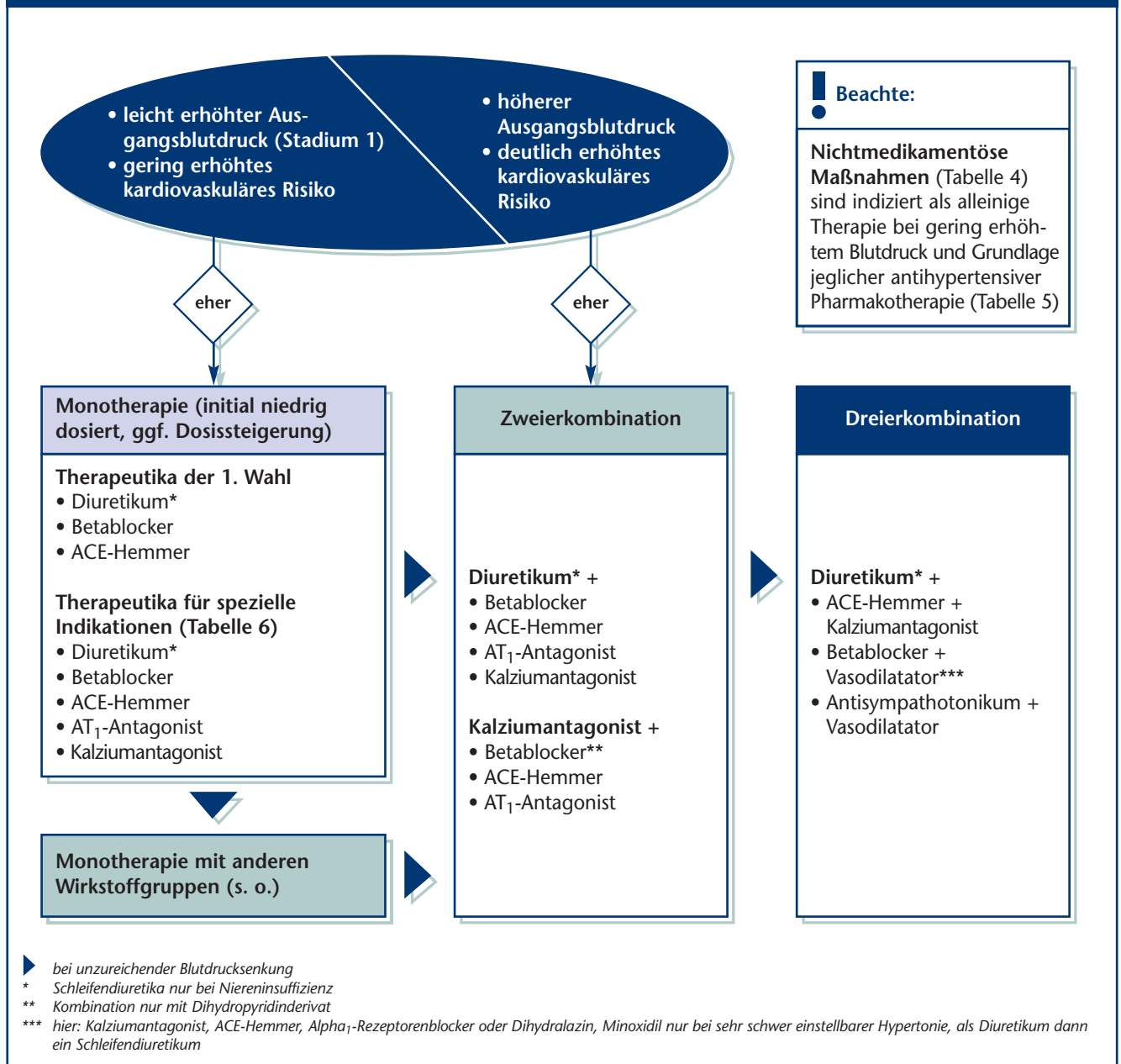
Die **Indikationsstellung** zur Pharmakotherapie erfolgt unter Berücksichtigung des absoluten kardiovaskulären Gesamtrisikos (PROCAM-Risiko-Score, Tabelle 5). Bei der **Substanzauswahl** sind Wirksamkeitsnachweis, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil sowie Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. Je nach Schweregrad kann im Rahmen einer Stufentherapie eine Mono- oder Kombinationstherapie erforderlich sein.

Stufentherapie (Abbildung 2)

Bei leicht erhöhtem Blutdruck (Stadium 1) sollte mit einer **Monotherapie** in einer niedrigen Dosierung begonnen werden. Bei höherem Blutdruck, notwendiger rascher Blutdrucksenkung, insbes. bei hohem kardiovaskulärem Risiko oder Vorhandensein von Organschäden (s. a. Tabelle 5) empfiehlt sich auch eine primäre Kombinationstherapie (9). Als Vorteil für den primären Einsatz einer Zweifachkombination werden genannt: größere Erfolgswahrscheinlichkeit, geringere Nebenwirkungsrate und Verfügbarkeit fixer Kombinationen, als

Nachteil die Applikation eines im Individualfall auch unnötigen Kombinationspartners (9). Hinsichtlich mittlerer Blutdrucksenkung und Responderquoten unterscheiden sich bei der Monotherapie die Antihypertensiva nicht signifikant voneinander, beim individuellen Patienten können jedoch deutliche Unterschiede bestehen (70). Wesentliche Vorteile von Antihypertensiva, die bei **Einmaldosierung** eine 24-stündige Wirkung aufweisen, sind eine Verbesserung der Compliance, eine gleichmäßigere Blutdrucksenkung und die Verminderung des morgendlichen Blutdruckanstiegs

Abbildung 2: Vorgehen und Stufen bei der antihypertensiven Therapie



mit der Gefahr akuter kardiovaskulärer Ereignisse (7).

Die **Blutdruckabsenkung** soll in der Regel **langsam** über mehrere Wochen erfolgen – insbes. bei älteren und vaskulär vorgeschädigten Patienten. Eine **Unterbrechung** oder Dosisreduktion der antihypertensiven Dauertherapie ist **gefährlich**, v. a., wenn Arzneimittel mit kurzer Wirkdauer gegeben werden. Die Patienten sind deshalb über die Gefahr einer unregelmäßigen Arzneimittelleinnahme zu informieren. Aufgrund des zirkadianen Rhythmus mit den höchsten Blutdruckwerten am frühen Morgen sollten Antihypertensiva **grundsätzlich morgens**, in besonderen Fällen bereits unmittelbar nach dem Aufwachen, eingenommen werden. Patienten mit sekundärer Hypertonie und gestörter zirkadianer Rhythmik benötigen oft auch abends Antihypertensiva. Mit Hilfe der Langzeitblutdruckmessung kann die Arzneimittelleinnahme dem Blutdruckprofil angepasst werden.

Wird mit einer Monotherapie nur ein ungenügender antihypertensiver Effekt (Blutdruck > 140/90 mmHg) erreicht, sollte ein Behandlungsversuch mit einem Antihypertensivum einer anderen Wirkstoffgruppe oder der Wechsel auf eine Kombinationstherapie erfolgen (9). Die Dosissteigerung einer initialen Monotherapie wird oft von einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko begleitet (s. a. Abbildung 2).

Dabei ist es sinnvoll, von einem Diuretikum auf einen Betablocker oder einen ACE-Hemmer zu wechseln oder umgekehrt. Bei einem Wechsel zwischen Betablocker und ACE-Hemmer ist eine effektivere Blutdrucksenkung weniger wahrscheinlich (70). Alternativ kann zur **Kombinationstherapie** übergegangen werden, wenn der Blutdruck zwar gesenkt, aber noch nicht normalisiert ist. Dieser Weg bietet sich u. a. dann an, wenn das erste Antihypertensivum differentialtherapeutisch Vorteile aufweist (Tabelle 7). Die Kombination verschiedener Antihypertensiva mit unterschiedlichen Angriffspunkten, z. B. bradykardisierender Antihypertensiva (z. B. Betablocker) und herzfrequenzsteigernder Vasodilatoren (Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp), gestattet eine Verminderung uner-

wünschter Wirkungen, wobei auch die geringere Dosierung der Einzelkomponenten eine Rolle spielt.

Prinzipiell können alle zur Monotherapie geeigneten Substanzen miteinander kombiniert werden. Eine Ausnahme ist die **Kombination von Betablockern mit Verapamil oder Diltiazem**, die **lebensbedrohliche bradykarde Rhythmusstörungen** auslösen kann. Bei **Kombination eines ACE-Hemmers bzw. AT₁-Antagonisten mit einem kaliumsparenden Diuretikum** besteht die Gefahr einer **Hyperkaliämie**, v. a. bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Eine **Zweierkombination** (Abbildung 2) sollte in der Regel ein Diuretikum enthalten. Möglich ist auch eine Kombination von Betablockern mit Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp oder von ACE-Hemmern mit Kalziumantagonisten. Weitere Kombinationsmöglichkeiten s. Abbildung 2. Bei **Dreifachkombinationen** ist ein Diuretikum obligat.

Fixe Arzneimittelkombinationen aus zwei Antihypertensiva bieten Vorteile für

Compliance und Kosten, bergen jedoch die Gefahr einer schwer überschaubaren Polypragmasie, z. B. durch Kombination mit Monopräparaten einer bereits eingesetzten Wirkstoffgruppe. Für die Zweckmäßigkeit der Kombinationspartner gelten die gleichen Kriterien wie für die freie Kombination (s. o.).

Auslassversuch

Ein Auslassversuch (schrittweise Reduktion von Dosis bzw. Anzahl der Antihypertensiva) kann bei manchen Patienten erfolgreich sein. Er ist z. B. gerechtfertigt, wenn der Patient über ein Jahr normotone Blutdruckwerte hatte, aber auch, wenn bei gleichzeitigem Beginn von medikamentöser Behandlung und nichtmedikamentösen Allgemeinmaßnahmen der Blutdruck über einige Monate niedrig normal ist und engmaschige Blutdruckkontrollen gewährleistet sind. Bei vorbestehender Kombinationstherapie sollte zunächst auf eine Monotherapie übergegangen werden. Eine Monotherapie sollte ausschließlich abgesetzt werden, wenn bei Therapiebeginn eine leichte Hypertonie bestanden hat. Bei einem Großteil

Tabelle 8: Mögliche Indikationen zur fachärztlichen Konsultation, Überweisung oder Klinikeinweisung, modifiziert nach den Leitlinien der British Hypertension Society (30)

Dringliche Behandlungsnotwendigkeit

- Maligne Hypertonie
- Schwere Hypertonie (> 220/120 mmHg)

Möglichkeit einer ursächlichen Behandlung

- Hinweis auf sekundäre Hypertonie
- V. a. Conn-Syndrom (Hypokaliämie)
- Kreatininanstieg
- Proteinurie oder Hämaturie
- Verschlechterung der Hypertonie, Hochdruckkrisen
- Therapieresistenz gegen Dreierkombination
- Junge Patienten (< 20 J.)

Therapeutische Probleme

- Therapieresistenz
- Unverträglichkeit von mehreren Wirkstoffgruppen
- Kontraindikationen für mehrere Wirkstoffgruppen
- Ausgeprägte Blutdruckschwankungen
- Fehlende Compliance

Spezielle Situationen

- Hypertonie in der Schwangerschaft

der Patienten ist jedoch mit einem Wiederanstieg des Blutdrucks nach 1–6 Monaten zu rechnen.

Fachärztliche Stellungnahme

In bestimmten Situationen kann die Überweisung zu einem in der Hypertonietherapie erfahrenen Facharzt ratsam sein (Tabelle 8).

Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen

Diuretika

M Für Diuretika ist – insbes. in niedriger Dosierung bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie die Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (Schlaganfall, koronare Ereignisse) sowie der Gesamtmortalität in mehreren Studien belegt (61;62;71–75) (u. a.). In einer Metaanalyse mehrerer Studien zur antihypertensiven Therapie **älterer Patienten** zeigten sich Diuretika in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse wirksamer als Betablocker (14;76).

Im direkten Vergleich von Thiaziddiuretikum (Chlortalidon), ACE-Hemmer (Lisinopril) und Kalziumantagonisten (Amlodipin) im Rahmen der ALLHAT-Studie (64) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für den kombinierten primären Endpunkt bestehend aus Koronartod und nichttödlichen Myokardinfarkten sowie für den sekundären Endpunkt Gesamtmortalität. In den sekundären Endpunkten Herzinsuffizienz (Amlodipin, Lisinopril) und Schlaganfall (Lisinopril) war Chlortalidon den anderen Substanzen überlegen.

Bei der Therapie mit Diuretika stehen Thiazide und Analoga im Vordergrund. Die Aktivierung des adrenergen und des Renin-Angiotensin-Systems machen Diuretika zu idealen Kombinationspartnern von Betablockern und ACE-Hemmern. Mit deren Hilfe lassen sich die unerwünschten Wirkungen der Diuretika unterdrücken oder vermindern. Spezielle Indikationen für Diuretika s. Tabelle 7.

Ist die Nierenfunktion deutlich eingeschränkt (Serumkreatinin > 2 mg/dl),

müssen Schleifendiuretika eingesetzt werden. Bei hydropischen Patienten kann eine Kombination aus Schleifendiuretikum und Thiazid sinnvoll sein. Bei schwerer Herzinsuffizienz war die Gabe einer niedrigen Spironolactondosis additiv zur Standardtherapie erfolgreich (77).

Unerwünschte Wirkungen (Tabelle 9) sind bei den in der Hochdrucktherapie zu bevorzugenden niedrigen Dosierungen (Hydrochlorothiazid 12,5–25 mg/Tag oder analoge Dosierungen) vermindert (78). In einer Untersuchung zu älteren Patienten mit und ohne Diabetes, die wegen einer isolierten systolischen Hypertonie Diuretika (Chlortalidon) in niedriger Dosis erhielten, zeigte sich bei Diabetikern und Nichtdiabetikern eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (79). Eine Kombination von Thiaziden mit kaliumsparenden Diuretika ist bei älteren Menschen zur Vermeidung einer Hypokaliämie sinnvoll. Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei gleichzeitiger Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika können jedoch bedrohliche Hyperkaliämien auftreten. Kaliumsparende Diuretika sind bei Serumkreatinin > 1,8 mg/dl kontraindiziert. Eine übermäßige Entwässerungen v. a. durch Schleifendiuretika ist speziell bei älteren Patienten zu vermeiden (Thrombosegefahr). Patienten und Betreuer sollten auf die Erhöhung dieser Gefahr bei Durchfall und Exsikkose hingewiesen werden.

Zusammenfassung

Entsprechend der Datenlage sind Diuretika in **niedriger Dosierung** die Antihypertensiva der **ersten Wahl**. Sie sind besonders für **ältere** Patienten geeignet und scheinen hier bei unkomplizierter Hypertonie sogar Betablockern überlegen. Auch die Ergebnisse der ALLHAT-Studie (58), die eine z. T. bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmern bei deutlich geringeren Therapiekosten belegen, unterstreichen die Bedeutung der Thiaziddiuretika als Mittel der Wahl zu Ersteinstellung der arteriellen Hypertonie.

Betablocker

M Für Betablocker ist bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie die Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (Schlaganfall, koronare Ereignisse) sowie der Gesamtmortalität bei Patienten mittleren Alters in mehreren Studien belegt (72–75;80–82) (u. a.).

Betablocker verfügen alle über eine vergleichbare antihypertensive Wirkung. In der Hypertonietherapie sollten, insbes. bei Diabetes mellitus, beta₁-selektive Rezeptorenblocker bevorzugt werden, da dosisabhängig ein vermindertes Auftreten beta₂-abhängiger Nebenwirkungen zu erwarten ist. Eine intrinsische Aktivität ist für die antihypertensive Wirkung der Betablocker ohne wesentliche Bedeutung. In der Sekundärprophylaxe nach abgelaufenem Myokardinfarkt sind Wirkstoffe mit intrinsischer Aktivität Betablockern ohne diese Eigenschaft unterlegen.

Spezielle Indikationen für Betablocker sind das gleichzeitige Vorliegen einer KHK bzw. Z. n. Myokardinfarkt (83–85) oder die Gabe in Kombination mit ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz NYHA II–IV (86) (Tabelle 7). In der UKPDS-Studie war der Betablocker Atenolol dem ACE-Hemmer Captopril hinsichtlich der Reduktion makro- und mikrovaskulärer Komplikationen bei Typ-2-Diabetikern gleichwertig (66). Dagegen war die kardiovaskuläre Mortalität von Typ-2-Diabetikern in der LIFE-Studie unter dem AT₁-Antagonisten Losartan signifikant niedriger als unter Atenolol (87).

Unerwünschte Wirkungen (s. a. Tabelle 9): Potentielle metabolische Nebenwirkungen von Betablockern wie z. B. diabetogene Wirkung (88), Gewichtsanstieg (66) oder Verminderung der hypoglykämischen Warnsymptome erscheinen in Anbetracht der belegten Reduktion diabetesbedingter Komplikationen und Mortalität von nachrangiger Bedeutung (66;89). Auch ein systematisches Review randomisierter Studien (90) hat die Bedeutung weiterer Nebenwirkungen wie depressiver Symptome, Schwindel und sexuelle Dysfunktionen, insbes. auch in Anbetracht der Wirksamkeit dieser Arzneistoffe relativiert. Bei

der Einnahme von Betablockern kommt es ab einer Therapiedauer von etwa 14 Tagen zu einer Betarezeptorenhypersensibilität. Daher sollten Betablocker nur ausschleichend abgesetzt werden.

Zusammenfassung

Betablocker sind Antihypertensiva der ersten Wahl insbes. bei Patienten in jüngerem und mittlerem Alter mit unkomplizierter Hypertonie. Spezielle Indikationen s. Tabelle 7.

ACE-Hemmer

Die HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)-Studie (91;92) zeigt am Beispiel von Ramipril, dass ACE-Hemmer bei Hochrisikopatienten die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität signifikant senken können. Im Vergleich zu Placebo wurde durch Ramipril das Auftreten von Myokardinfarkten (Ramipril 10 %, Placebo 12 %) und Schlaganfällen (Ramipril 3 %, Placebo 5 %) vermindert sowie die kardiovaskuläre (Ramipril 6 %, Placebo 8 %) als auch Gesamtmortalität (Ramipril 10 %, Placebo 12 %) reduziert (91;92). Diese Aussage wird auch durch eine Metaanalyse unter Einbeziehung weiterer Studien (93–95) gestützt (96). In all diesen plazebokontrollierten Studien war allerdings die arterielle Hypertonie nicht primäres Auswahlkriterium für die Studienteilnehmer, die Ausgangsblutdruckwerte lagen im normotonen Bereich (im Mittel < 140/80 mmHg). Die Metaanalyse der drei Vergleichsstudien zwischen ACE-Hemmer einerseits und Diuretika/Betablocker andererseits (66–68;97) ergab für keinen Endpunkt signifikante Unterschiede. In diesen drei Studien waren die mittleren Ausgangsblutdruckwerte deutlich hyperten.

Möglicherweise sind ACE-Hemmer in der Primär- und Sekundärprävention (67;98) des Schlaganfalls anderen Antihypertensiva unterlegen. Während ein entsprechender Befund in der CAPPP-Studie (Primärprävention) noch durch eine geringere Blutdrucksenkung in der Captoprilgruppe erklärt wurde, zeigte sich in der PROGRESS-Studie

(Sekundärprävention) lediglich bei Kombination von Perindopril mit Indapamid, nicht aber bei alleiniger Perindoprilgabe ein Effekt.

Spezielle Indikationen für ACE-Hemmer sind (Tabelle 7) **Herzinsuffizienz** (s. a. Therapieempfehlungen der AkdÄ zur chronischen Herzinsuffizienz (86)) und die **diabetische Nephropathie**. In mehreren kontrollierten Studien an Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in den NYHA-Stadien II–IV ließen sich durch ACE-Hemmer Symptomatik und Belastungstoleranz im Vergleich zu Placebo verbessern. Des Weiteren konnte die Hospitalisationsrate aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz vermindert und die Mortalität signifikant reduziert werden (86;99–102).

Für die **nephroprotektive** Wirkung von ACE-Hemmern insbes. bei Diabetes mellitus (103;104), aber auch bei nicht-diabetischer Niereninsuffizienz (105) gibt es begründete Hinweise aus klinischen Studien. Die Surrogatparameter renale Albuminausscheidung (103) oder die Verdopplung der Serumkreatininkonzentration konnten durch ACE-Hemmer (etwa 10 %) signifikant im Vergleich zu Placebo (etwa 20 %) reduziert werden (104;105). Relevante klinische Endpunkte (Tod, Notwendigkeit von Dialyse oder Nierentransplantation) ergaben bei kombinierter Auswertung im Vergleich zu Placebo (20,8 %) einen Vorteil für den ACE-Hemmer Captopril (11,1 %) (104). In den genannten Studien handelte es sich um Typ-1-Diabetiker. Für Typ-2-Diabetiker liegen entsprechende Ergebnisse nicht vor, wobei eine Übertragbarkeit nicht unbedingt und lediglich in Analogie gegeben ist.

Die bisher zur Verfügung stehenden ACE-Hemmer unterscheiden sich lediglich in pharmakokinetischer Hinsicht. Beweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit fehlen bisher.

Die **unerwünschten Wirkungen** der ACE-Hemmstoffe (Tabelle 9) lassen sich direkt mit der verminderten Wirkung von Angiotensin II und Aldosteron (Hyperkaliämie, u. U. begünstigt durch Abnahme der Filtrationsleistung bei Niereninsuffizienz oder zusätzliche Gabe von Kaliumpräparaten, kaliumsparen-

den Diuretika oder nichtsteroidalen Antiphlogistika), aber auch mit möglichen Bradykinin- und/oder Thromboxan-Wirkungen (Angioödem) erklären.

Zusammenfassung

Für die **antihypertensive Therapie** mit ACE-Hemmern liegen Metaanalysen vor, die für eine weitgehende Gleichwertigkeit dieser Substanzgruppe mit Diuretika/Betablocker sprechen. Besondere Indikationen stellen Herzinsuffizienz und diabetische Nephropathie dar.

AT₁-Antagonisten (Sartane)

In der LIFE-Studie (133) zeigte sich Losartan bei älteren Patienten mit essentieller Hypertonie und elektrokardiographischen Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls (Losartan 5 %, Atenolol 7 %), aber auch der Erstmanifestation eines Diabetes mellitus (Losartan 6 %, Atenolol 8 %) dem Betablocker überlegen. Keine Unterschiede zwischen Losartan und Atenolol fanden sich jedoch für die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität sowie für die Ereignisraten von Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Revaskularisationen und Reanimationen bei Herzstillstand.

AT₁-Antagonisten hemmen selektiv die Wirkung von Angiotensin II am AT₁-Rezeptor, der an den Gefäßen eine Vasokonstriktion vermittelt. Im Gegensatz zu den ACE-Hemmern, die an einer vorgeschalteten Stelle innerhalb der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Kaskade angreifen, werden hier die Wirkung des Konversionsenzyms und der Abbau von Bradykinin nicht gehemmt. Da Angiotensin II auch über andere Enzyme als ACE gebildet wird, ist eine additive Wirkung mit ACE-Hemmern zu diskutieren. Bei Diabetes mellitus Typ 2 und Nephropathie wurde eine Kombination aus ACE-Hemmer und AT₁-Antagonist erfolgreich eingesetzt (106). Eine endgültige Bewertung der Substanzen bei unkomplizierter Hypertonie ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

Spezielle Indikationen für den Einsatz von AT₁-Antagonisten sind Herzinsuffizienz und Progressionshemmung

von Nephropathien. Bei der Behandlung der **Herzinsuffizienz** wurde die Gleichwertigkeit von Losartan und Captopril belegt (107) (s. Empfehlungen der AkdÄ zur chronischen Herzinsuffizienz (86)).

Drei klinische Studien mit AT₁-Antagonisten in **nephroprotektiver Intention** erbrachten Belege für eine Verbesserung von Surrogatparametern wie z. B. Eiweißausscheidung und Kreatininkonzentration. In einer dieser Studien ließ sich darüber hinaus eine Reduktion terminaler Niereninsuffizienzen, eines klinisch relevanten Endpunktes, nachweisen (108–110). In der IRMA-2-Studie (110) reduzierte Irbesartan bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern in einer Dosis von 300 mg das Auftreten einer Nephropathie (Irbesartan 5,15 %, Plazebo 14 %), die als Albuminurie > 200 µg/Min. definiert wurde. Die IDNT-Studie (109) erbrachte bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit fortgeschrittener diabetischer Nephropathie für Irbesartan eine Reduktion des Serumkreatininanstiegs (Verdopplung des Serumkreatinins: Irbesartan 16,9 %, Amlodipin 25,4 %, Plazebo 23,7 %). Klinische Endpunkte wie Endstadium der Niereninsuffizienz oder Gesamtmortalität änderten sich jedoch nicht signifikant. Unter Losartan kam es bei hypertensiven Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz im Rahmen der RENAAL-Studie (108) seltener zu einer Verdopplung des Kreatinins (Losartan 21,6 %, Plazebo 26,0 %) und zu einer terminalen Niereninsuffizienz (Losartan 19,6 %, Plazebo 25,5 %). Für eine günstige Beeinflussung der Mortalität fanden sich keine signifikanten Daten.


Direkte Vergleiche zur nephroprotektiven Wirkung von AT₁-Antagonisten und ACE-Hemmern wurden nicht durchgeführt. Weitere Daten zu relevanten, nicht kombinierten klinischen Endpunkten, insbes. von AT₁-Antagonisten im head-to-head-Vergleich zu ACE-Hemmern, sind wünschenswert.

Unerwünschte Wirkungen: Durch die fehlende Abbauhemmung gelingt es, die Bradykinin- und Thromboxan-induzierten unerwünschten Wirkungen der ACE-Hemmer wie Angioödem und Hustenreiz zu minimieren. Weitere unerwünschte Wirkungen entsprechen weitgehend den bei ACE-Hemmern genannten.

Zusammenfassung

Bei vergleichbaren Indikationen liegen für AT₁-Antagonisten keine Ergebnisse zu einer den ACE-Hemmern überlegenen Wirksamkeit vor. AT₁-Antagonisten sind daher in der Regel indiziert, wenn bei der Notwendigkeit einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems mit ACE-Hemmern keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist oder wenn diese unverträglich sind (Hustenreiz). Eine antihypertensive Behandlung mit AT₁-Antagonisten ist dabei am ehesten für ältere Hochrisikopatienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie sowie Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie geeignet.

Kalziumantagonisten

 Für Kalziumantagonisten liegt eine Studie vor, in der Nitrendipin bei der isolierten systolischen Hypertonie älterer Menschen (> 60 Jahre) eine Verminderung tödlicher plus nichttödlicher Schlaganfälle (kombinierter Endpunkt) bei unbeeinflusster Gesamtmortalität bewirkte (111). Hierauf gründet sich die spezielle Indikation für langwirksame Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp bei älteren Patienten mit isolierter Hypertonie. Die Ergebnisse der STONE-Studie (112) mit einer Senkung der Apoplexierate sind nur mit Einschränkungen zu verallgemeinern.

Bei den übrigen Studien handelt es sich um Vergleichsstudien zwischen Einzelsubstanzen oder Substanzgruppen: STOP-2 (68), (verschiedene Diuretika und Betablocker vs. verschiedene ACE-Hemmer und DHP-Kalziumantagonisten), NORDIL (113) (Diltiazem vs. Diuretika und Betablocker), INSIGHT (114) retardiertes Nifedipin vs. Hydrochlorothiazid plus Amilorid). Die primären Endpunkte bestehen in zwei Studien aus einer Kombination von tödlichen und nichttödlichen, in den beiden anderen (STOP-2 und NORDIL) nur aus tödlichen kardiovaskulären Komplikationen. Gemessen an den primären Endpunkten wird in keiner Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzgruppen gefunden. Durch die in allen Fällen gewählte

intention-to-treat-Auswertung kann allerdings ein tatsächlich vorhandener Unterschied unerkannt bleiben, wenn, wie vielfach geschehen, die Arzneimittelgruppe gewechselt wird oder Substanzen der verschiedenen Gruppen miteinander kombiniert werden. Um so auffälliger ist der in drei Studien (STOP-2, NORDIL, INSIGHT) beschriebene Befund einer Unterlegenheit langwirksamer Kalziumantagonisten im Vergleich zu anderen Antihypertensiva, was das Auftreten von Herzinfarkten und/oder Herzinsuffizienzen betrifft. Die Unterschiede der Ereignisse liegen zwischen zwei (bei Jüngeren) und vier (bei Älteren) pro 1000 Patientenjahre und sind damit auch relevant.

Bei den Vergleichen von Kalziumantagonisten mit Diuretika/Betablockern finden Neal et al. (96) metaanalytisch eine signifikante Überlegenheit der Kalziumantagonisten bei der Vermeidung des Schlaganfalls, aber eine Unterlegenheit bei der Vermeidung der KHK. Auch im Vergleich mit ACE-Hemmern sind Kalziumantagonisten bei der KHK und zusätzlich bei der Herzinsuffizienz unterlegen. Eine methodisch allerdings weniger differenzierte Metaanalyse von Pahor et al. (115) kommt zu folgendem Ergebnis: Bezüglich Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und größeren kardiovaskulären Ereignissen zeigte sich eine Unterlegenheit der Kalziumantagonisten im Vergleich zu allen anderen Antihypertensiva, während sich hinsichtlich Schlaganfall und Gesamtmortalität keine signifikanten Unterschiede errechneten. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in Mitteleuropa das koronare Risiko des Hypertonikers das zerebrovaskuläre übersteigt, sollten Betablocker, ACE-Hemmer und Diuretika als Wirkstoffe der ersten Wahl in der antihypertensiven Monotherapie eingesetzt werden (116).

Der Kalziumantagonist Amlodipin zeigte in der ALLHAT-Studie (58) keine Unterschiede zur Vergleichsmedikation bei den kardiovaskulären Ereignissen, war jedoch hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz dem Diuretikum Chlortalidon unterlegen.

Spezielle Indikationen: Eine spezielle Indikationen für Kalziumantagonisten besteht bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und bei Pati-

Tabelle 9a: Wirkstoffe (Monopräparate) zur Langzeitbehandlung der Hypertonie sowie wichtige unerwünschte Wirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA)

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosierung (oral) mg	wichtige UAW/IA
Diuretika		
<i>Thiazide und Analoga</i>		
Chlortalidon	12,5–25	UAW: Hypokaliämie Hyperglykämie Hyperurikämie Hyperlipidämie IA: <i>Diuretika</i> erhöhen die Toxizität von <i>Lithium</i> (pk) und <i>Herzglykosiden</i> (pd, Hypokaliämie). Die Wirkung von <i>Diuretika</i> kann durch <i>Anionenaustauscher</i> (<i>Colestyramin</i> , pk), <i>nichtsteroidale Antiphlogistika</i> (pd), <i>Glukokortikoide</i> (pd) vermindert werden.
Hydrochlorothiazid	12,5–25	
Indapamid	2,5	
Xipamid	5–20 (40)	
<i>Schleifendiuretika</i>		
Bumetanid	0,5–2	
Furosemid	20–80	
Piretanid	3–6	
Torasemid	2,5–5	
Betablocker		
<i>beta₁-selektive Rezeptorenblocker</i>		
Acebutolol (ISA)	400–800	UAW: Bradykardie, Verzögerung der AV-Überleitung, Bronchokonstriktion, Vasokonstriktion, (»kalte« Extremitäten), Störungen von Libido u. Potenz IA: <i>Cimetidin</i> und <i>Chinidin</i> erhöhen die Wirkung von <i>lipophilen Betablockern</i> (pk). <i>Nichtsteroidale Antiphlogistika</i> (pd), <i>Phenobarbital</i> und <i>Rifampicin</i> (pk) vermindern die Wirkung von <i>Betablockern</i> . <i>Betablocker</i> verlängern (und maskieren) <i>Antidiabetika</i> -bedingte Hypoglykämien (pd), vermindern die Wirkung von <i>Antiasthmatica</i> (pd), verzögern die kardiale Erregungsleitung bei Gabe herzwirksamer Substanzen (Asystolie bei Kombination mit <i>Verapamil</i> , pd), verstärken das <i>Clonidin</i> -Absetzsyndrom (pd).
Atenolol	50–100	
Betaxolol	10–20	
Bisoprolol	2,5–10	
Celiprolol (ISA)	200–400	
Metoprolol	50–200	
Nebivolol	5	
Talinolol	100	
<i>nicht-beta₁-selektive Rezeptorenblocker</i>		
Bupranolol	100–400	
Carteolol (ISA)	5–20	
Mepindolol (ISA)	5–10	
Nadolol	30–120	
Oxprenolol (ISA)	160–320	
Penbutolol (ISA)	20–80	
Pindolol (ISA)	10–15 (ret. 20)	
Propranolol	80–160 (ret. 320)	
Beta- und Alpha₁-Rezeptorenblocker		
<i>nichtselektiver Betablocker</i>		
Carvedilol	12,5–25 (50)	UAW: s. Betablocker, jedoch geringere periphere Vasokonstriktion
Kalziumantagonisten		
<i>Verapamil-/Diltiazemtyp</i>		
Diltiazem ret.	180–360	UAW: bradykarde Rhythmusstörungen, Obstipation, Flush
Gallopamil ret.	100–200	
Verapamil ret.	120–480	
<i>Dihydropyridine</i>		
Amlodipin	5–10	UAW: Flush, Kopfschmerz, Tachykardie und Arrhythmie (sympathotone Gegenregulation), Angina pectoris (kontraindiziert bei instabiler Angina pectoris und Zustand nach akutem Myokardinfarkt < 4 Wochen) Gingivahyperplasie, Beinödeme IA: <i>Cimetidin</i> , <i>Ranitidin</i> und Grapefruitsaft erhöhen die Wirkung von <i>Dihydropyridinen</i> (pk). <i>Phenobarbital</i> und <i>Rifampicin</i> vermindern die Wirkung von <i>Kalziumantagonisten</i> (pk). <i>Diltiazem</i> , <i>Verapamil</i> und <i>Nicardipin</i> erhöhen die <i>Ciclosporin</i> -Konzentration (pk). Kombination von <i>Betablockern</i> mit <i>Verapamil</i> , <i>Diltiazem</i> kann zu lebensbedrohlichen bradykarden Rhythmusstörungen führen.
Felodipin	2,5–10	
Isradipin	2,5–10	
Lacidipin	2–6	
Lercanidipin	10–20	
Nicardipin	60–90	
Nifedipin ret.	20–60	
Nilvadipin	8–16	
Nisoldipin	10–30	
Nitrendipin	10–40	

Tabelle 9b: Wirkstoffe (Monopräparate) zur Langzeitbehandlung der Hypertonie sowie wichtige unerwünschte Wirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA)

Wirkstoff/-gruppen	Tagesdosierung (oral) mg	wichtige UAW/IA
ACE-Hemmer		
Benazepril	10–20	<p>UAW: Angioödem, Reizhusten, Leukozytopenie, Nierenfunktionseinschränkung, insbes. bei Nierenarterienstenose, Hyperkaliämie, Hypotension insbes. bei Vorbehandlung mit Diuretika</p> <p>IA: Hyperkaliämie bei Kombination von <i>ACE-Hemmern</i> mit <i>kaliumsparenden Diuretika</i>, <i>Kaliumsalzen</i>, <i>Ciclosporin</i> (pd). <i>ACE-Hemmer</i> können die <i>Lithiumkonzentration</i> auch erhöhen (pk). <i>Nichtsteroidale Antiphlogistika</i> vermindern die Wirkung von <i>ACE-Hemmern</i> (pd).</p>
Captopril	25–150	
Cilazapril	0,5–5,0	
Enalapril	2,5–40	
Fosinopril	10–40	
Imidapril	5–20	
Lisinopril	5–40	
Moexipril	7,5–30	
Perindopril	4–8	
Quinapril	10–40	
Ramipril	1,25–2,5–10	
Spirapril	3–6	
Trandolapril	0,5–4	
AT₁-Antagonisten		
Candesartan	4–16	<p>UAW: Über die Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems erklärable Nebenwirkungen wie Nierenfunktionseinschränkungen insbes. bei Nierenarterienstenose und Hyperkaliämie möglich, Hypotension insbes. bei Vorbehandlung mit Diuretika</p> <p>IA: s. <i>ACE-Hemmer</i></p>
Eprosartan	600–800	
Irbesartan	150–300	
Losartan	50–100	
Olmesartan	10–40	
Telmisartan	20–80	
Valsartan	80–160	
Alpha₁-Blocker		
Bunazosin	3–12	<p>UAW: orthostatische Hypotonie, insbes. nach erster Dosis, Natrium- und Wasserretention, Palpitationen, Tachykardie, Kopfschmerz</p>
Doxazosin	1–8	
Terazosin	1–20	
Urapidil	60–180	
Antisymphotonika		
Clonidin	0,15–0,9	<p>UAW: Sedierung, trockener Mund, Impotenz, depressive Verstimmung, Methyldopa: selten cholestatische Hepatose</p> <p>IA: Sedativ-hypnotische Wirkungen können von anderen, das ZNS dämpfende Substanzen (<i>Antidepressiva</i>, <i>Antihistaminika</i>, <i>Antiepileptika</i>, <i>Benzodiazepine</i>, <i>Opioide</i>) verstärkt werden (pd). Bradykardisierung und AV-Überleitungsstörungen bei Kombination mit <i>Betablockern</i> oder <i>Herzglykosiden</i> (pd). <i>Trizyklische Antidepressiva</i> mindern die Wirkung von <i>Clonidin</i> (pd), <i>Betablocker</i> verstärken das <i>Clonidin</i>-Absetzsyndrom (pd).</p>
Methyldopa	125–750 (–2000)	
Direkte Vasodilatoren		
Minoxidil	5–40 (–100)	<p>UAW: Tachykardie, Angina pectoris, Übelkeit D., Obstipation, selten: Lymphknotenschwellung, Agranulozytose u. bei langsamen Azetylierern SLE, M: Ödeme, Hypertrichose, Perikarderguss</p> <p>IA: Wirkungsverstärkung durch andere <i>Antihypertensiva</i>, <i>Antidepressiva</i> (<i>NSMRI</i>) und <i>Neuroleptika</i> (pd); Nebenwirkungsreduktion durch <i>Diuretika</i> u. <i>Betablocker</i> (pd)</p>
Dihydralazin	25–150	


enten, die die übrigen Antihypertensiva-
gruppen nicht vertragen.

Unerwünschte Wirkungen: S. Ta-
belle 9.

Zusammenfassung

Für die Monotherapie der arteriellen Hypertonie sind **langwirksame** Kalziumantagonisten Mittel der zweiten Wahl. Als spezielle Indikation wird die isolierte systolische Hypertonie älterer Patienten angesehen. **Kurzwirksame** Kalziumantagonisten sind nur beim hypertensiven Notfall indiziert.


Alpha₁-Rezeptorenblocker


 In der ALLHAT-Studie (58) werden Chlortalidon, Doxazosin, Amlodipin und Lisinopril untersucht. Der Doxazosin-Arm dieser großen Studie wurde nach einer Zwischenauswertung vorzeitig abgebrochen, da unter dem Alpha₁-Rezeptorenblocker Schlaganfälle und kardiovaskuläre Ereignisse um 25 % häufiger als unter Chlortalidon auftraten. Herzinsuffizienz war unter Doxazosin (2/100 Patientenjahre) etwa doppelt so häufig wie unter Chlortalidon (1,1/100 Patientenjahre). Hiervon waren nicht nur Patienten unter Monotherapie, sondern auch unter Behandlung mit einer Zweifachkombination betroffen.

Zusammenfassung

Aufgrund der im Vergleich zu Diuretika deutlich häufigeren kardiovaskulären Ereignisse muss von einer antihypertensiven Monotherapie oder Zweifachkombination mit Alpha₁-Rezeptorenblockern abgeraten werden.

Zentral wirksame Antihypertensiva (Antisymphotonika)

 Für einige Antisymphotonika ist die Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität (Reserpin, Alpha-Methyldopa) und Mortalität (Alpha-Methyldopa, Clonidin) bei Hypertonie belegt, wobei allerdings in der Regel mit Diuretika kombiniert wurde und in einigen Studien auch Betablocker gegeben wurden (117;118).

 Für Moxonidin liegen keine kontrollierten Untersuchungen zur Morbiditäts- oder Mortalitätsenkung vor.


Reserpin hat trotz seiner historischen Rolle in der Hypertonietherapie und der immer noch starken Verbreitung erheblich an Bedeutung verloren. Soweit nicht im individuellen Fall erwünschte Zusatzeffekte anderer Antihypertensiva genutzt werden sollten, kann die Behandlung mit einer Reserpin-Diuretika-Kombination fortgesetzt werden, wenn Patienten hierunter bereits seit längerer Zeit befriedigend eingestellt sind.

Unerwünschte Wirkungen: Zentralnervöse (Sedierung, Depression) und vegetative Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, »Reserpinschnupfen«). Plötzliches Absetzen von **Clonidin** oder **Alpha-Methyldopa** kann zu einem sprunghaften Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz führen, v. a. dann, wenn gleichzeitig eine Betarezeptorenblockade durchgeführt wird. **Moxonidin** ist bei Herzinsuffizienz kontraindiziert, da es in einer kontrollierten Herzinsuffizienzstudie als Zusatztherapie zu ACE-Hemmer und Digitalis zu einer Übersterblichkeit (Moxonidin: 53, Plazebo: 29 Todesfälle innerhalb von 6 Monaten) führte (119).

Zusammenfassung

Nebenwirkungen lassen Antisymphotonika nicht für die initiale Monotherapie, sondern eher für die Kombinationstherapie, insbes. als Dreierkombination geeignet erscheinen (7;8).

Direkte Vasodilatoren

 Für die antihypertensive Therapie mit Vasodilatoren liegen bis auf eine Studie mit Hydralazin in Kombination mit Betablockern und Diuretika bislang keine randomisierten kontrollierten Langzeitstudien zur Beeinflussung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität vor.

Unerwünschte Wirkungen: Die wichtigsten Nebenwirkungen (Tachykardie, pectanginöse Beschwerden, Flüssigkeitsretention) beruhen auf einem reflektorischem Anstieg des Sympathotonus.

Zusammenfassung

Aufgrund des erheblichen Nebenwirkungspotentials und verfügbarer Alternativen sollten **Dihydralazin** und **Minoxidil** der Behandlung von sonst therapierefraktären Patienten vorbehalten bleiben. In sachgerechter Kombination ist Minoxidil auch bei schwerst einstellbarer Hypertonie wirksam. Vasodilatoren müssen mit einer bradykardisierenden Substanz, also zumeist einem Betablocker, und wegen der Wasserretention (Gewichtskontrolle!) mit einem Schleifendiuretikum kombiniert, d. h. auch dessen Absetzen vermieden werden.

Besondere Patientengruppen und Erkrankungsformen

Wie bereits ausgeführt, erfolgt bei Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen die Auswahl des Antihypertensivums nach den individuellen Gegebenheiten. In Tabelle 7 sind die differentialtherapeutischen Gesichtspunkte zusammengefasst.

Schwangerschaft

Die **schwangerschaftsunabhängige** chronische **Hypertonie** tritt bereits vor Schwangerschaftsbeginn oder vor der 20. Schwangerschaftswoche auf. Schwangerschaftsbedingte Hypertonieformen entstehen erst im weiteren Verlauf der Schwangerschaft: die Präeklampsie nach der 20. Schwangerschaftswoche, die Gestationshypertonie im dritten Trimenon.

Die Grenzwerte zur therapeutischen Intervention liegen in der Regel höher als außerhalb der Gravidität (8;9). Wichtig ist v. a. Schonung, evtl. sogar Bettruhe in Seitenlage, auch am Tage. Oft ist allein die Verordnung von häuslicher Bettruhe ausreichend, um einen deutlichen blutdrucksenkenden Effekt zu erzielen und die Behandlung mit einem Antihypertensivum zu vermeiden. Angezeigt sind darüber hinaus Alkohol- und Nikotinkarenz. Eine Reduktion der Kochsalzzufuhr wird dagegen nicht empfohlen. Blutdrucksenkende Arzneimittel sollten, wenn sie indiziert sind, zunächst niedrig dosiert werden, da eine abrupte Blutdrucksenkung die uteroplazentare

Durchblutung verschlechtern kann. Blutdruckmessungen und Gabe von Antihypertensiva sollten wegen des häufig aufgehobenen zirkadianen Rhythmus grundsätzlich auch abends erfolgen. Eine zusätzliche Proteinurie oder Niereninsuffizienz machen die Prognose besonders ernst.


Systematische Reviews zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Hypertonien in der Schwangerschaft zeigten, dass Antihypertensiva das Risiko für die Entstehung einer schweren Hypertonie um etwa die Hälfte vermindern konnten. Sichere Aussagen über eine mögliche Reduktion mütterlicher und kindlicher Komplikationen (Pfropfgestose, intrauterine Wachstumsverzögerung, vorzeitige Plazentalösung, Frühgeburt, Totgeburt) lässt die Datenlage jedoch nicht zu (120–125).

Aus der Vielzahl der Antihypertensiva sollten in der Schwangerschaft nur jene eingesetzt werden, für die in Studien gezeigt worden ist, dass Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes nicht ungünstig beeinflusst werden (Tabelle 10). Das Arzneimittel der ersten Wahl ist **Methyldopa**, nach dessen Einsatz zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche zwar ein verminderter Kopfumfang der Neugeborenen beobachtet wurde, ohne dass aber Intelligenzdefekte bei den Jahre später untersuchten Kindern auftraten (123).

Bei geringer fötaler Wachstums- hemmung sind auch die beta₁-selektiven Rezeptorenblocker **Metoprolol** und **Atenolol** als bedingt geeignete Antihypertensiva in der Schwangerschaft anzusehen (123;124).

Als Reserveantihypertensivum steht **Dihydralazin** zur Verfügung (123), v. a. für Akutmaßnahmen in Kombination mit einem der genannten Betablocker zur Unterdrückung einer Tachykardie. **Ungeeignet** sind aus unterschiedlichen Gründen Nifedipin, Nitrendipin, ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten, Diuretika und Reserpin (weitere Hinweise s. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e. V.: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie (126)).

Ältere Patienten

 Der Nutzen einer antihypertensiven Therapie im Hinblick auf eine Reduktion der Gesamtmortalität und der Häufigkeit von zerebro- und kardiovaskulären Ereignissen wurde auch für Patienten zwischen dem 65. und 85. Lj. nachgewiesen, wobei v. a. **Diuretika** und **Betablocker** zur Anwendung kamen (127). Daher werden **niedrig dosierte Thiaziddiuretika** oder **Betablocker in Kombination mit Thiaziddiuretika** für diese Altersgruppe empfohlen (7;14;128).

Vergleicht man beide Wirkstoffgruppen miteinander, so scheint der klinische Nutzen insbes. niedrig dosierter Diuretika bei älteren Patienten dem der Betablocker überlegen zu sein (7;62;71;76).

Die **isolierte systolische Hypertonie** und eine große Blutdruckamplitude erhöhen das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko älterer Menschen (129). Eine antihypertensive Behandlung reduziert

dieses Risiko (129). Bei der isolierten systolischen Hypertonie können neben Diuretika auch **langwirksame Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp** zum Einsatz kommen (111).

Die Wirksamkeit von **ACE-Hemmern** auf bedeutsame klinische Endpunkte ist nunmehr hinreichend belegt (s. o.) Bei Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz im Rahmen renoparenchymatöser Erkrankungen sind ACE-Hemmer zu bevorzugen (14) (Tabelle 7). Dabei müssen Nierenfunktion und Serumkalium sorgfältig beachtet werden.

Eine Subgruppen-Metaanalyse erbrachte auch für Patienten über 80 Jahre unter antihypertensiver Therapie eine Verminderung des Risikos für Schlaganfall, Herzinsuffizienz und andere kardiovaskuläre Ereignisse, ohne jedoch die Gesamtmortalität zu beeinflussen (130).

Wegen der Salzsensitivität des Blutdrucks im Alter, aber auch wegen der blutdrucksenkenden Wirkung einer Gewichtsabnahme sollten wenn möglich die **nichtmedikamentösen Allgemeinmaßnahmen** beachtet werden (29).

Bei älteren Patienten treten Nebenwirkungen einer Blutdrucksenkung wie orthostatische Dysregulation und Schwindel häufiger auf und können Ursachen gefährlicher Stürze sein. Eine Minderung von Vigilanz oder Hirnleistung ist häufig erst durch Fremdanamnese zu erfahren. Daher ist in der Regel eine langsame Blutdrucksenkung sinnvoll, d. h., eine vorsichtige Dosissteigerung der Antihypertensiva über mehrere Wochen (bis Monate). Dies gilt v. a. bei Vorliegen von Stenosen der hirnversorgenden Gefäße, z. B. Karotisstenosen. Auch bei älteren Patienten sollte eine Senkung des systolischen Blutdrucks < 140 mmHg und des diastolischen Blutdrucks < 90 mmHg angestrebt werden, wobei das Erreichen dieses Zielwertes immer von den individuellen Gegebenheiten des Patienten abhängig gemacht werden muss und gerade bei Älteren nicht immer erreicht werden kann (9;14). Bereits geringere Blutdrucksenkungen sind lohnend, wenn die Werte nicht bis zum o. g. Therapieziel reduziert werden können (14).

Tabelle 10: Antihypertensiva in der Schwangerschaft

Geeignet

- Alpha-Methyldopa (erste Wahl)

Bedingt geeignet

- Dihydralazin
- Atenolol, Metoprolol

Nicht geeignet

- Nifedipin, Nitrendipin
- ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten
- Diuretika
- Reserpin

Hypertensiver Notfall

Ein hypertensiver Notfall, der eine rasche Blutdrucksenkung erforderlich macht, liegt nur dann vor, wenn stark erhöhte Blutdruckwerte mit Folgeschäden wie Hochdruckenzephalopathie oder eine frische Blutung und Papillenödem im Augenhintergrund bestehen, oder klinische Symptome wie Sehstörungen, Bewusstseinsstörungen, neurologische Ausfallerscheinungen, ein Lungenödem, eine Angina pectoris oder ein dissezierendes Aortenaneurysma aufgetreten sind. In solchen Fällen ist die sofortige Klinikeinweisung erforderlich. Fehlen die o. g. Folgeerscheinungen

oder Symptome bei stark erhöhten Blutdruckwerten, kann z. B. wegen durchgemachter Herzinfarkte eine dringliche Behandlungsindikation vorliegen. In der Regel reicht dabei die orale Gabe von Antihypertensiva in den üblichen Dosierungen aus.

Mittel zur Erstbehandlung durch den Hausarzt sind Nitroglyzerin, Nifedipin oder Nitrendipin in einer schnell resorbierbaren Form und bei Zeichen der Überwässerung Furosemid. Bei nicht ausreichender Wirkung kann Clonidin oral oder langsam intravenös oder Urapidil intravenös gegeben werden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Erstbehandlung des hypertensiven Notfalls

Wirkstoff	Dosierung
Nitroglyzerin	1,2 mg als Spray oder Kapsel
Nifedipin	5 (-10) mg peroral (Kontraindikation: instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt)
Nitrendipin	5 mg peroral (Kontraindikation wie Nifedipin)
Furosemid	20–40 mg intravenös
bei unzureichender Wirkung:	
Clonidin	0,075 mg peroral 0,075 mg subcutan 0,075 mg langsam intravenös
Urapidil	25 mg intravenös

- 1** Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M et al.: Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002; 287: 2677-2683.
- 2** Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al.: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
- 3** Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al.: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- 4** Neaton JD, Wentworth D: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
- 5** Gasse C, Hense HW, Stieber J et al.: Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 27-36.
- 6** Heidrich J, Liese AD, Kalic M et al.: [Secondary prevention of coronary heart disease. Results from EuroASPIRE I and II in the region of Munster, Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 667-672.
- 7** The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
- 8** Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Heidelberg; 2001.
- 9** 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension: *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
- 10** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- 11** Tholl U, Anlauf M, Lichtblau U et al.: The 'stamp of quality' (Gütesiegel) protocol of the German league against hypertension - a new validation protocol for blood pressure measuring devices and results of 28 device tests. *J Hypertens* 2003; 21 (Suppl. 4): S232-S233.
- 12** Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I et al.: Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16: 971-975.
- 13** Sakuma M, Imai Y, Tsuji I et al.: Predictive value of home blood pressure measurement in relation to stroke morbidity: a population-based pilot study in Ohasama, Japan. *Hypertens Res* 1997; 20: 167-174.
- 14** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Hypertension in older people. A national guideline. SIGN publication Number 49. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/49/> 2001 (überprüft am 13.02.2004).
- 15** Mancía G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E et al.: Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95: 1464-1470.
- 16** Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al.: Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539-546.
- 17** Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gerard MJ: Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *N Engl J Med* 1977; 296: 1194-1200.
- 18** Mulrow CD, Chiquette E, Angel L et al.: Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, John Wiley & Sons L, editor; 2004.
- 19** Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN): Obesity in Scotland. Integrating prevention with weight management. A national guideline recommended for use in Scotland. SIGN Publication Number 8 (Pilot Edition). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/1996/> (überprüft am 3.02.2004).
- 20** Cleroux J, Feldman RD, Petrella RJ: Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 4. Recommendations on physical exercise training. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 1999; 160: S21-S28.
- 21** Halbert JA, Silagy CA, Finucane P et al.: The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 641-649.
- 22** Whelton SP, Chin A, Xin X, He J: Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493-503.
- 23** Cooper AR, Moore LA, McKenna J, Riddoch CJ: What is the magnitude of blood pressure response to a programme of moderate intensity exercise? Randomised controlled trial among sedentary adults with unmedicated hypertension. *Br J Gen Pract* 2000; 50: 958-962.
- 24** Engstrom G, Hedblad B, Janzon L: Hypertensive men who exercise regularly have lower rate of cardiovascular mortality. *J Hypertens* 1999; 17: 737-742.
- 25** Cutler JA, Follmann D, Elliott P, Suh I: An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. *Hypertension* 1991; 17: 127-133.
- 26** Graudal NA, Galloe AM, Garred P: Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1383-1391.
- 27** Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S: Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002; 325: 628-632.
- 28** Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG: Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1590-1597.
- 29** Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA et al.: Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839-846.
- 30** Ramsay L, Williams B, Johnston G et al.: Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 569-592.
- 31** Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al.: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.
- 32** Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al.: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
- 33** John JH, Ziebland S, Yudkin P et al.: Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1969-1974.
- 34** Tang JL, Armitage JM, Lancaster T et al.: Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. *BMJ* 1998; 316: 1213-1220.
- 35** Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT et al.: Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, John Wiley & Sons L, editor; 2004.
- 36** Thorogood M, Hillsdon M, Summerbell C: Cardiovascular Disorders. Changing behaviour. In: *Clinical Evidence*, Issue 5; 2001; 24-42.
- 37** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen 2. Auflage (3. Auflage erscheint 2004). *Arzneiverordnung in der Praxis*, Sonderheft 1999.
- 38** Puddey IB, Beilin LJ, Rakic V: Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biology* 1997; 2: 159-170.

- 39** Xin X, He J, Frontini MG et al.: Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38: 1112-1117.
- 40** Campbell NR, Ashley MJ, Carruthers SG et al.: Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 3. Recommendations on alcohol consumption. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ* 1999; 160: S13-S20.
- 41** Hoffmeister H, Schelp FP, Mensink GB et al.: The relationship between alcohol consumption, health indicators and mortality in the German population. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 1066-1072.
- 42** Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S et al.: Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37: 187-193.
- 43** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit. *Arzneiverordnung in der Praxis, Sonderheft* 2001.
- 44** Jackson R: Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000; 320: 659-661.
- 45** Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE: Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1467-1471.
- 46** Wood D, De Backer G, Faergeman O et al.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
- 47** British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association: Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80 (Suppl. 2): S1-S29.
- 48** Ramsay LE, Williams B, Johnston GD et al.: British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999; 319: 630-635.
- 49** Thomsen TF, Davidsen M, Ibsen H et al.: A new method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials; PRECARD and the Copenhagen Risk Score. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 291-297.
- 50** Assmann G, Cullen P, Schulte H: Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-315.
- 51** Hense HW, Schulte H, Lowel H et al.: Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24: 937-945.
- 52** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit, 1. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis, Sonderheft* 1 2004; 31: 1-30.
- 54** International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. PROCAM, (Münster Heart Study): PROCAM Coronary Risk Algorithm Predicts Stroke Incidence. Slide Kit 1: Design and principal results. <http://www.chd-taskforce.de/slidekits.htm> 2004 (überprüft am 13.02.2004).
- 55** Robson J, Boomla K, Hart B, Feder G: Estimating cardiovascular risk for primary prevention: outstanding questions for primary care. *BMJ* 2000; 320: 702-704.
- 56** Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al.: Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-1249.
- 57** Khatrar RS, Swales JD, Dore C et al.: Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 783-789.
- 58** Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group: *JAMA* 2000; 283: 1967-1975.
- 59** Tatti P, Pahor M, Byington RP et al.: Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
- 60** Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
- 61** Wright JM, Lee CH, Chambers GK: Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ* 1999; 161: 25-32.
- 62** Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al.: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
- 63** Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al.: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
- 64** Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT): *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
- 65** Hoppe UC, Beuckelmann DJ, Erdmann E: Bei welchen Antihypertensiva ist eine Reduktion von Letalität und Morbidität gesichert? *Herz/Kreislauf* 1997; 29: 202-206.
- 66** Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group: *BMJ* 1998; 317: 713-720.
- 67** Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al.: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
- 68** Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T et al.: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
- 69** Wing LM, Reid CM, Ryan P et al.: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-592.
- 70** Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ et al.: Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353: 2008-2013.
- 71** Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party: *BMJ* 1992; 304: 405-412.
- 72** Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al.: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
- 73** Amery A, Birkenhager W, Brixko P et al.: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349-1354.
- 74** The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee: *Lancet* 1980; 1: 1261-1267.
- 75** MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party: *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 97-104.
- 76** Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-1907.
- 77** Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
- 78** Jounela AJ, Lilja M, Lumme J et al.: Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. *Blood Press* 1994; 3: 231-235.
- 79** Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al.: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892.

- 80** Wikstrand J, Warnold I, Olsson G et al.: Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1976-1982.
- 81** Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J et al.: Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17: 579-588.
- 82** Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D et al.: Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
- 83** Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T et al.: Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-1936.
- 84** Phillips KA, Shlipak MG, Coxson P et al.: Health and economic benefits of increased beta-blocker use following myocardial infarction. *JAMA* 2000; 284: 2748-2754.
- 85** Wikstrand J, Kendall M: The role of beta receptor blockade in preventing sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl D: 111-120.
- 86** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz 2. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis, Sonderheft* 2001.
- 87** Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
- 88** Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al.: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912.
- 89** Sowers JR, Bakris GL: Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 969-970.
- 90** Ko DT, Hebert PR, Coffey CS et al.: Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-357.
- 91** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*: *Lancet* 2000; 355: 253-259.
- 92** Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- 93** Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. *QUIET Investigators*. *QUinapril Ischemic Event Trial*. *Am J Cardiol* 1999; 83: 43-47.
- 94** MacMahon S, Sharpe N, Gamble G et al.: Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *PART-2 Collaborative Research Group*. *Prevention of Atherosclerosis with Ramipril*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 438-443.
- 95** Teo KK, Burton JR, Buller CE et al.: Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102: 1748-1754.
- 96** Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
- 97** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group*: *BMJ* 1998; 317: 703-713.
- 98** Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack: *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
- 99** Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
- 100** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The SOLVD Investigators*: *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- 101** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The CONSENSUS Trial Study Group*: *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
- 102** Garg R, Yusuf S: Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials*. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
- 103** Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *The EUCLID Study Group*: *Lancet* 1997; 349: 1787-1792.
- 104** Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *The Collaborative Study Group*. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
- 105** Maschio G, Alberti D, Janin G et al.: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group*. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
- 106** Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al.: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.
- 107** Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
- 108** Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- 109** Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
- 110** Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
- 111** Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al.: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators*. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
- 112** Gong L, Zhang W, Zhu Y et al.: Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-1245.
- 113** Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al.: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-365.
- 114** Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al.: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
- 115** Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al.: Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954.
- 116** Jackson PR, Ramsay LE: First-line treatment for hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23: 179-182.
- 117** Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg: *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
- 118** Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg: *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.

- 119** Anon: Moxonidine a better tolerated centrally acting antihypertensive? *Drugs & Therapy Perspectives* 1999; 14: 12-14.
- 120** Duley L: Pre-eclampsia and hypertension. In: *Clinical Evidence*, Issue 2; 2001; 983-995.
- 121** Magee LA, Elran E, Bull SB et al.: Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 15-26.
- 122** Rey E, LeLorier J, Burgess E et al.: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157: 1245-1254.
- 123** Mulrow CD, Chiquette E, Ferrer RL et al.: Management of chronic hypertension during pregnancy. File Inventory, Evidence Report/Technology Assessment: Number 14. AHRQ Publication No. 00-E011, August 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
<http://www.ahrq.gov/clinic/hyperinv.htm>
2000 (überprüft am 13.02.2004).
- 124** Magee LA, Duley L: Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1; 2004.
- 125** Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smith DJ: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1; 2004.
- 126** Deutsche Hochdruckliga/Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 48 (Suppl. 4): 201-248.
- 127** MacMahon S, Rodgers A: The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 967-978.
- 128** Wink K: Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 221-224.
- 129** Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al.: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872.
- 130** Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et al.: Anti-hypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999; 353: 793-796.
- 131** Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. for the HOT Study Group: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- 132** Mulrow CD: Cardiovascular disorders. Primary prevention. What are the effects of lifestyle changes in asymptomatic people with primary hypertension? In: *BMJ Publishing Group: clinical evidence* 2001. Issue 5: 72-77.
- 133** Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen s. (1).

Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der »Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997« (2).

1. Gründe

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: »Es wird empfohlen, insbesondere die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in »Arzneiverordnung in der Praxis« veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen.« Inhaltlich entspricht es zugleich der Grund- und Gründungsin-tention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich, Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen »Endpunkte« (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbststän-

diges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unterzeichnen eine Erklärung zur Unabhängigkeit von Interessenbindungen.

5. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützt sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (3), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit

größeren therapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung einer Therapieempfehlung wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

7. Erstellung und Konsensusprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Procedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, z. T. auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf dem seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten »Therapie-Symposium« der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Begutachtung und Abstimmung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.

8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für eine Therapieempfehlung steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt

eine Literaturrecherche, die abhängig vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden mit Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der AHCPR, der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie in den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Meta-Analysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemein-

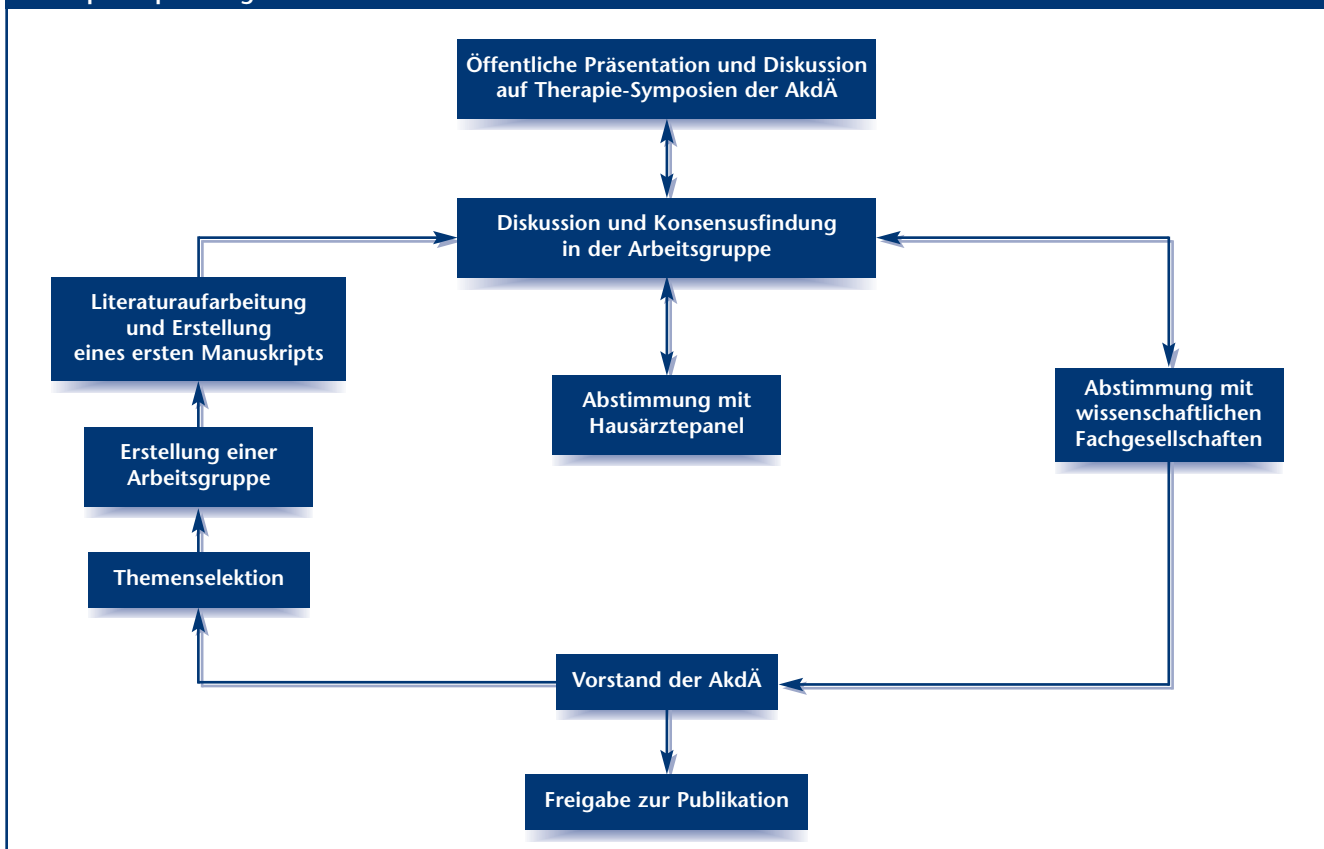
gültigen biometrischen Anforderungen, wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen, Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (s. z. B. Empfehlungen der CPMP-Guidelines für die Demenz). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (s. Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (s. a. Punkt 2. und Seite 2 »Evidenz in der Medizin«). Die Limitie-

rung evidenzbasierter Klassifizierungen zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, z. T. weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Hinsichtlich der Implementierung von Kosten-Nutzen-Analysen muss jedoch betont

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



werden, dass es für die meisten therapeutischen Interventionen bislang nur eine unzureichende Datenlage gibt, die eine sichere Abschätzung ökonomischer Konsequenzen kaum gestattet (4). Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass »mit Kosten-Nutzen-Analysen ... soziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt« werden, »die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind« (5).

10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (6).

12. Abstimmungsprozess mit wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden inhaltlich diskutiert und abgestimmt mit der Deutschen Hypertonie Gesellschaft.

Abstimmung wird in diesem Zusammenhang verstanden als Akzeptanz wesentlicher inhaltlicher Grundzüge, nicht jedoch Meinungsidentität im Detail.

Hierbei wird selbstverständlich anerkannt, dass sich auch innerhalb der wissenschaftlichen Fachgesellschaften Mitglieder unterschiedlicher Auffassung finden können.

Dabei zeigte sich, dass die Deutsche Hypertonie Gesellschaft und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in weiten Bereichen übereinstimmen. Unterschiedliche Positionen

ergaben sich hinsichtlich der Bewertungen zu Kalziumantagonisten und AT₁-Antagonisten als Therapeutika der ersten Wahl. Die Deutsche Hypertonie Gesellschaft vertritt die Position, dass für beide Antihypertensiva-Gruppen ausreichend Evidenz existiert, um sie als Therapeutika der ersten Wahl zu qualifizieren. Die Arzneimittelkommission vertritt die Meinung, dass weder für Kalziumantagonisten noch für AT₁-Antagonisten hierfür der therapeutische Nutzen hinreichend gesichert ist. Die Begründungen hierzu finden sich in den jeweiligen Leitlinien/Therapieempfehlungen.

13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der **ausführlichen Evidenz-gestützten Therapieempfehlung** werden eine **Kurzfassung (Handlungsleitlinie)** »für den Praxisschreib-tisch« und eine **Patienteninformation** erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) als Over-headfolien für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch den bereits zitierten Hinweis in Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen gegen eine Gebühr erhalten (s. letzte Umschlagseite).

Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter www.akdae.de frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine

evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahezubringen.

14. Evaluation

Die Evaluierung von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 1997; 91 (4): 375–383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A-2154–2155.
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1989.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN Guidelines – An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, SIGN Publication Number 39, 1999.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart: F. Enke, 1993.
6. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality Clinical Practice Guidelines. How quickly do guidelines become outdated? *JAMA* 2001; 286: 1461–1467.

Herausgeber

Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand;

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.),
Prof. Dr. med. R. Lasek,
Prof. Dr. med. H. K. Berthold
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker

Anschrift der Redaktion

Geschäftsstelle der Arzneimittel-
kommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 41 01 25
50861 Köln
Telefon: 02 21 / 40 04 -528
Telefax: 02 21 / 40 04 -539
E-Mail: info@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb

nexus – Beratungsnetz im
Gesundheitswesen GmbH
Hauptstraße 83
51519 Odenthal
Telefon: 0 21 74 / 74 68 58
Telefax: 0 21 74 / 74 68 59

Layout & Satz

www.jentzschdesign.com
Burggraben 1
53359 Rheinbach
Telefon: 0 22 26 / 91 32 30
Telefax: 0 22 26 / 91 32 32

© Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft, Köln 2004

Die Therapieempfehlungen einschließlich
Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich
geschützt. Jede Verwertung in anderen
als in den gesetzlich zugelassenen Fällen
bedarf der vorherigen Genehmigung
der AkdÄ.

Hinweis

Die in den TE enthaltenen Dosie-
rungsangaben sind Empfehlungen.
Sie müssen dem einzelnen Patienten
und seinem Zustand angepasst
werden. Die angegebenen Dosie-
rungen wurden sorgfältig überprüft.
Da wir jedoch für die Richtigkeit
dieser Angaben keine Gewähr über-
nehmen, bitten wir Sie dringend,
die Dosierungsempfehlungen der
Hersteller zu beachten.