

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**DFP/CME: Einsatz von
Reserveantihypertensiva in der
Behandlung der therapieresistenten
Hypertonie // The use of
second-line antihypertensives in
the treatment of resistant
hypertension**

Kerschbaum J

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2022; 26

(1), 5-8

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

kleiner
leichter
leiser*

**BOSCH
+SOHN**

boso



Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientennummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter **boso.at**

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Einsatz von Reserveantihypertensiva in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie



J. Kerschbaum

Kurzfassung: Bei therapieresistenter Hypertonie können Reserveantihypertensiva notwendig sein, um die empfohlenen Blutdruckzielwerte zu erreichen. In Fällen, bei denen die Behandlung mit einer Standard-Dreifachtherapie, welche ein Diuretikum enthält, zu keiner ausreichenden Senkung des Blutdrucks führt, können diese Medikamentenklassen eingesetzt werden. Diese führen ebenfalls zu einer Blutdrucksenkung, ihre Effekte auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden jedoch nicht in großen randomisierten kontrollierten Studien gezeigt.

Schlüsselwörter: therapieresistente Hypertonie, Reserveantihypertensiva, zentral wirksame Antihypertensiva, Vasodilatoren

Abstract: The use of second-line antihypertensives in the treatment of resistant hypertension. In treatment-resistant hypertension blood pressure targets may be achieved through the use of second-line antihypertensives. In those cases where the treatment with a standard triple therapy includ-

ing a diuretic does not provide sufficient reduction of blood pressure these classes of antihypertensives can be used. These agents lead to a blood pressure reduction but their effects on cardiovascular morbidity and mortality have not been demonstrated in large randomized controlled trials. *J Hyperton* 2022; 26 (1): 5–8.

Keywords: resistant hypertension, second-line antihypertensive treatment, centrally-acting antihypertensives, vasodilators

Hintergrund

Patienten mit primärer arterieller Hypertonie werden mit Medikamenten behandelt, die

- (1) das Blutvolumen reduzieren, was den zentralvenösen Druck und die Herzleistung reduziert,
- (2) den systemischen vaskulären Widerstand reduzieren oder
- (3) die Herzleistung durch Herabsetzung von Herzfrequenz und Schlagvolumen reduzieren.

Bei Vorliegen einer sekundären Hypertonie sollte die zugrunde liegende Ursache behandelt werden, trotzdem kann zusätzliche eine medikamentöse antihypertensive Therapie notwendig sein.

Die primär eingesetzte Therapie bei arterieller Hypertonie besteht aus fünf Medikamentenklassen: Inhibitoren des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), ACE- (Angiotensin converting enzyme-) Hemmer und Angiotensin-1-Rezeptorblocker, Kalzium-Kanalblockern, Diuretika und je nach Indikation Beta-Blockern (vergleiche „Österreichischer Blutdruckkonsens 2019“ [1]).

Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien, welche wiederum in großen Metaanalysen zusammengefasst wurden, konnten für den Einsatz dieser Klassen zeigen, dass nicht nur der Blutdruck effektiv gesenkt wird, sondern auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie Mortalität reduziert werden. Aufgrund der Ergebnisse der Pathway II-Studie wird als nächster Schritt nach der Kombination RAAS-Blocker/Kalziumantagonist/Diuretikum bei therapieresistenter Hypertonie der Einsatz von Spironolacton empfohlen, da sich in dieser Studie eine stärkere Blutdrucksenkung als unter Doxazosin oder Bisoprolol nachweisen ließ.

Eine therapieresistente Hypertonie besteht dann, wenn sich der empfohlene Zielblutdruck nicht mit einer Standard-Dreifachtherapie, welche ein Diuretikum enthalten muss, erreichen lässt.

Einsatz der Reserveantihypertensiva bei der therapieresistenten Hypertonie

Sollte unter der oben angeführten Therapie der Zielblutdruck nicht erreicht werden oder Kontraindikationen zur Gabe von Spironolacton bestehen (weit fortgeschrittene Niereninsuffizienz, nicht therapierbare Hyperkaliämie), sollen Reserveantihypertensiva eingesetzt werden. Betablocker gehören i.e.S. nicht zu der Gruppe der Reserveantihypertensiva und können bei Indikation (koronare Herzkrankheit, Rhythmusstörung) zu jedem Zeitpunkt eingesetzt werden.

Reserveantihypertensiva gehören im Allgemeinen zur Gruppe der Vasodilatoren oder sind zentral wirksame Sympatholytika. Auf die verschiedenen Klassen und Wirkstoffe, welche heutzutage in der Praxis benutzt werden, soll im Folgenden näher eingegangen werden.

1. Vasodilatoren

1.1. Alphablocker

Alphablocker, welche heutzutage in der Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden, hemmen selektiv die α_1 -Adrenozeptoren der glatten Muskulatur in den Gefäßen und führen dadurch zu einer Vasodilatation über die Blockade der Bindung von Noradrenalin an diese Rezeptoren, was zu einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes führt. Obwohl Arterien und Venen dilatiert werden, ist der Effekt auf die arteriellen Widerstandsgefäße stärker ausgeprägt. Besonders wirksam ist diese Klasse bei erhöhter sympathischer Aktivität, wie z. B. unter Stressbedingungen oder beim Vorhandensein eines Phäochromozytoms.

Typische Vertreter dieser Substanzklasse sind Prazosin, Terazosin und Doxazosin. Nebenwirkungen, die direkt mit der

Eingelangt am: 16.03.22, angenommen nach Revision am: 04.05.22

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. Julia Kerschbaum, MSc, MPH, Universitätsklinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: julia.kerschbaum@i-med.ac.at

Wirkung dieser Klasse verbunden sind, können orthostatische Hypotonie (über den Verlust der reflektorischen Vaso-konstriktion beim Aufstehen), eine verstopfte Nase (über die Erweiterung der mukosalen Arteriolen), Kopfschmerzen und Reflextachykardie umfassen. Auch eine Flüssigkeitsretention kann auftreten. Im Vergleich zu Spironolacton zeigte sich eine schwächere Blutdrucksenkung unter Doxazosin, jedoch war diese im Vergleich zu Placebo nachweisbar [2]. Die Therapie mit Alphablockern konnte (im Vergleich zu Chlorthalidon) keine positiven Effekte auf das Auftreten einer Herzinsuffizienz zeigen [3].

Urapidil, welches intravenös beim hypertensiven Notfall eingesetzt wird, ist einerseits ein Alpha1-Rezeptorblocker, hat andererseits jedoch auch Effekte an den Serotoninrezeptoren vom Typ 5-HT_{1A}. Daraus soll eine zentrale Wirkkomponente resultieren, die die Sympathikusaktivität weiter reduziert und einer sympathisch vermittelten Reflextachykardie entgegenwirkt.

Zusammenfassend sind alle genannten Alpha-Blocker für den additiven Einsatz in der Kombinationstherapie geeignet.

1.2. Direkte Vasodilatoren

Der gebräuchlichste Vertreter dieser Substanzklasse ist Hydralazin oder Dihydralazin. Dieses hat multiple direkte Effekte auf die glatte Gefäßmuskulatur (vor allem der Arterien), unter anderem über eine Kalium-Kanalöffnung, eine Inhibierung von IP₃-induzierter Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum der glatten Muskelzelle, was die Kontraktion vermindert, und stimuliert die Freisetzung von Stickoxid aus dem Gefäßendothel, was zu einer Vasodilatation führt. Insgesamt führt dies zu einer Reduktion des systemischen Gefäßwiderstands und des Blutdrucks. Eine indirekte Stimulation des Herzens über die Aktivierung des Barorezeptorreflexes kann zu Tachykardie führen.

Diese Substanz kann bei akuten hypertensiven Notfällen eingesetzt werden (auch in der Schwangerschaft), meist zusammen mit einem Betablocker und einem Diuretikum, um die Tachykardie und renale Natriumretention abzumildern. Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Flush und Tachykardie sein, auch lupusartige Syndrome treten auf. Eine vorbestehende Angina pectoris kann verstärkt werden.

1.3. Kalium-Kanal-Öffner

Der wichtigste Vertreter dieser Klasse ist Minoxidil. Kalium-Kanal-Öffner aktivieren ATP-sensitive Kaliumkanäle in glatter Gefäßmuskulatur. Dies schließt bestimmte Kalziumkanäle und reduziert das intrazelluläre Kalzium, was zu einer Relaxierung und Vasodilatation vor allem in den peripheren Widerstandsgefäßen führt, was eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstands und eine Senkung des Blutdrucks bewirkt. Auch hier kommt es zu einer barorezeptorvermittelten Tachykardie.

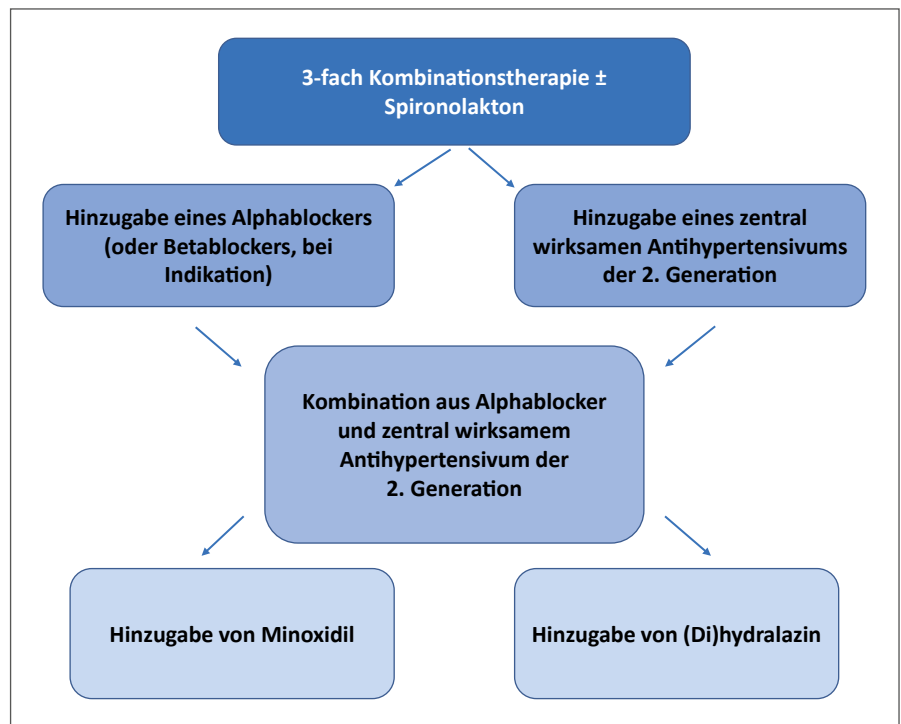


Abbildung 1: Stufentherapie der therapieresistenten Hypertonie

Um diese sowie die auftretende Natriumretention abzumildern, sollte auch hier die Kombination mit einem Betablocker und einem Diuretikum bevorzugt werden.

Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Flush und Tachykardie sein sowie teils massive Flüssigkeitseinlagerungen bis zum Perikarderguss. Außerdem tritt nach wenigen Wochen der Behandlung eine Hypertrichose auf, welche jedoch reversibel ist. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils dieser Substanz wird sie eher selten eingesetzt.

2. Zentral wirksame Sympatholytika

Das sympathische Nervensystem spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von arterieller Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen. Auch metabolische Erkrankungen wie Glukose- und Lipidstoffwechselstörungen können hierdurch beeinflusst werden. Zentral wirksame Sympatholytika sind daher bei der Behandlung dieser Erkrankungen auf mehrere Arten nutzbar.

2.1. Zentral wirksame Sympatholytika der ersten Generation

Die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse sind Clonidin und α -Methyldopa. Diese wirken im Wesentlichen über zentrale α_2 -Adrenozeptoren und induzieren dadurch eine zentrale Sympathikolyse, was zu einer Blutdruckreduktion durch eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstands führt.

Nebenwirkungen können Mundtrockenheit, Sedierung und Schwindel sein. Bei Clonidin kann nach dem Absetzen ein Rebound-Phänomen auftreten. Aufgrund der Nebenwirkungen dieser Substanzen spielen sie nur noch eine untergeordnete Rolle in der Therapie der arteriellen Hypertonie. Der sedative Effekt von Clonidin wird jedoch in der Intensivmedizin genutzt, wohingegen α -Methyldopa aufgrund der langjährigen Erfahrung mit dieser Substanz bevorzugt im Rahmen einer längerfristigen Blutdrucktherapie in der Schwangerschaft eingesetzt wird.

Tabelle 1: Reserveantihypertensiva

Substanz	Handelsname	Dosierung	Begleitindikationen	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
1. Vasodilatoren					
1.1. Alphablocker					
Prazosin	Minipress	6–15 mg in 2–3 Dosen	BPH, Raynaud-Syndrom	Orthostasereaktion, Toleranzentwicklung	Schwangerschaft
Terazosin	Vicard, Urocard, Uroflo	5–20 mg einmal tgl.	BPH	Orthostasereaktion	Schwangerschaft
Doxazosin	Supressin	2–16 mg in 1–4 Dosen	BPH	Orthostasereaktion	Schwangerschaft
Urapidil	Ebrantil	60–180 mg in 2 Dosen	erste Wahl bei hypertensivem Notfall	Orthostasereaktion	Schwangerschaft
1.2. Direkte Vasodilatoren					
Hydralazin/ Dihydralazin	Nepresol	25–50 mg in 2 Dosen	i.v. bei Schwangerschaft	Tachykardie	Hypertrophe Kardiomyopathie
1.3. Kalium-Kanal-Öffner					
Minoxidil	Loniten	5–40 mg in 2 Dosen	–	ausgeprägte Ödeme	Mitralstenose
2. Zentral wirksame Sympatholytika					
2.1. Erste Generation					
Clonidin	Catapresan	0,15–0,30 mg in 2 Dosen	sedierende Effekte	Rebound-Phänomen nach Absetzen	AV-Block 2./3. Grades
Alpha-Methyldopa	Aldometil	500–2000 mg in 2–4 Dosen	Schwangerschaft	Ödeme, Depression	Akute Lebererkrankungen
2.2. Zweite Generation					
Rilmenidin	Iterium	1–2 mg in 1–2 Dosen	stoffwechselneutral	Schläfrigkeit	Relativ: Bradykardie (Überwachung!)
Moxonidin	Moxonibene	0,2–0,4 mg in 1–2 Dosen	stoffwechselneutral	Schläfrigkeit	Bradykardie

2.2. Zentral wirksame Sympatholytika der zweiten Generation

Die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse sind Rilmenidin und Moxonidin. Zu diesen liegen keine kardiovaskulären Endpunktstudien bei Hypertonie vor, die blutdrucksenkende Wirkung ist aber gut belegt. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Vertreter dieser Substanzklasse vor allem über eine Stimulation zentraler Imidazolin1-Rezeptoren wirken und deutlich weniger die α_2 -Adrenozeptoren beeinflussen, wodurch auch weniger Nebenwirkungen als bei der ersten Generation dieser Therapeutika auftreten.

Es konnte gezeigt werden, dass über das Angreifen an Imidazolin1-Rezeptoren nicht nur der Blutdruck gesenkt wird, sondern auch Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz und Hyperlipidämie positiv beeinflusst werden [4]. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der positiven Effekte auf den Stoffwechsel werden diese Substanzen häufig additiv zu den klassischen Antihypertensiva kombiniert.

3. Interventionelle Therapie der resistenten Hypertonie

Device-basierte Therapien der Hypertonie (z. B. renale Denervierung, Barorezeptorstimulation) werden für die Routine-

behandlung derzeit nicht empfohlen, in klinischen Studien können jedoch ausgewählte Patientengruppen behandelt werden.

Relevanz für die Praxis

Auch beim Einsatz der Reserveantihypertensiva kann ein Stufenschema wie bei den Standardtherapeutika der arteriellen Hypertonie eingesetzt werden. Nach Ausschöpfen der als verträglich angesehenen Dosierungen und Kombinationen der primär eingesetzten Substanzklassen sowie der Hinzugabe von Spironolacton (nach Ausschluss von Kontraindikationen) kann die in Abbildung 1 gezeigte Stufentherapie eingesetzt werden. Nach Hinzugabe eines Alpha-Blockers oder/und eines zentral wirksamen Antihypertensivums der zweiten Generation kann als *ultima ratio* eine Therapie mit Minoxidil oder (Di-)Hydralazin begonnen werden.

Die Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Reserveantihypertensiva sowie Indikation und Nebenwirkungen.

Interessenkonflikt

Die Autorin hat Vortragshonorare von Servier erhalten.

Dr. Julia Kerschbaum, MSc, MPH



Geboren 1983 in Horn, Studium der Humanmedizin in Innsbruck 2004–2010. 2012 Master of Science in Epidemiology sowie 2017 Master of Public Health, Berlin School of Public Health, Charité Berlin. 2018 Fachärztin für Innere Medizin, 2022 Additivfach Nephrologie.

2011 bis dato Mitarbeiterin an der Inneren Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Universität Innsbruck.

Literatur:

- Weber T, Arbeiter K, Ardel J, Auer J et al. Österreichischer Blutdruckkonsens 2019 [Austrian Consensus on High Blood Pressure 2019]. Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 6): 489–590.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015; 386: 2059–68.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967–75.
- Jacob S, Klimm HJ, Rett K, Helsenberg K et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004; 112: 315–22.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie

Lecture Board:

PD Dr. Thomas Weber, Wels

Prof. Dr. Robert Zweiker, Graz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Hypertonie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



The screenshot shows the website meindfp.at with a navigation bar including 'Aktuelles', 'E-Learning', 'DFP-Konto', and 'SERVICE-SUPPORT/ADMINISTRAT'. The main content area displays a lecture titled 'Einsatz von Reserveantihypertensiva in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie' by the author J. Kerschbaum. The lecture is categorized under 'E-Learning' and 'DFP-Konto'. The content includes three numbered questions with multiple-choice answers related to the treatment of resistant hypertension.

Einsatz von Reserveantihypertensiva in der Behandlung der therapieresistenten Hypertonie

AUTOR: J. Kerschbaum

1. Eine therapieresistente Hypertonie besteht bei Patienten, welche den Zielblutdruck unter der folgenden Therapie nicht erreichen:

- a) Monotherapie mit einem ACE-Hemmer oder Kalzium-Kanal-Blocker
- b) Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer und einem Kalzium-Kanal-Blocker
- c) Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer, einem Kalzium-Kanal-Blocker und einem Diuretikum
- d) Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer, einem Beta-Blocker und einem zentral wirksamen Antihypertensivum

2. Bei Nicht-Erreichen der Zielblutdruckwerte unter einer Standard-Dreifach-Therapie, welche ein Diuretikum enthält, sollte nach Ausschluss von Kontraindikation mit welcher Therapie begonnen werden?

- a) Alpha-Blocker
- b) Beta-Blocker
- c) zentral wirksames Antihypertensivum
- d) Spironolacton

3. Welche Nebenwirkung tritt bei Alphablockern nicht auf?

- a) Tachykardie
- b) Bradykardie
- c) Kopfschmerzen
- d) Orthostatische Hypertonie

Den Test zur Erlangung von DFP-Punkte finden Sie unter <http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung