

Hypertoniezentrum München
Martin Middeke

Arterielle Hypertonie – Arzneimittel-Dosierung am Anfang und Ende einer Therapie

Einschleichen, Aufsättigen, Absetzen und Ausschleichen haben im Rahmen der antihypertensiven Medikation einen sehr unterschiedlichen Stellenwert. Unter klinisch-praktischen Gesichtspunkten hat bei der Anwendung der modernen Antihypertensiva (ACE-Hemmer, AT₁-Blocker, Betablocker, Diuretika und Kalziumantagonisten) der Aspekt der einschleichenden Therapie bzw. Titration neben der Verwendung langwirksamer Substanzen, den höchsten Stellenwert. Eine Aufsättigung bis zur maximalen Dosis wird heute als nicht mehr zeitgemäß betrachtet: Die Dosis-Wirkungskurve verflacht in höherer Dosierung, die Nebenwirkungsrate steigt dagegen überproportional an. Bevorzugt wird daher niedriger dosiert zu kombinieren, bevorzugt in fixer Kombination. Das Absetzen kann bei den meisten Patienten mit modernen Substanzen problemlos erfolgen. Ein Ausschleichen ist dabei allenfalls bei Patienten mit KHK unter Betablockade in Abhängigkeit von der klinischen Situation zu berücksichtigen. Ein kontrollierter Auslassversuch unter ärztlicher Führung, ist heute mittels telemetrischer Blutdrucküberwachung sicher zu steuern.

Für Reservesubstanzen wie Prazosin und Doxazosin, Clonidin, Moxonidin und Methyl dopa sowie Vasodilatoren (Dihydralazin, Minoxidil) gelten prinzipiell die gleichen Aspekte. Im Einzelfall sind jedoch pharmakologische Besonderheiten zu berücksichtigen, z.B. ein Rebound-Phänomen nach Absetzung von Clonidin.

Einführung

Die Hypertonie ist einer der wichtigsten und häufigsten vaskulären Risikofaktoren. Andererseits ist die Reduktion des Risikos durch eine medikamentöse antihypertensive Therapie eine der erfolgreichsten therapeutischen Maßnahmen in der Medizin überhaupt. Dies gilt für alle Ebenen der Prävention und ist in großen kontrollierten Interventionsstudien mit harten Endpunkten (Morbidity und Mortalität) in den letzten 50 Jahren sehr eindrucksvoll belegt. Je höher der Blutdruck und das Risiko durch Begleiterkrankungen und Organmanifestationen und je älter die Patienten umso größer ist die absolute Risikoreduktion und umso weniger Patienten müssen behandelt werden um ein schwerwiegendes Ereignis zu verhindern. Die Entwicklung der Antihypertensiva

in den letzten 50 Jahren hat von schlecht verträglichen Substanzen wie α -Methyl-Dopa, Dihydralazin und Clonidin zu neuen sehr gut verträglichen Stoffgruppen wie zum Beispiel ACE-Hemmern und Angiotensin₁-Rezeptorblockern geführt. Der Fortschritt bei der Arzneimittelverträglichkeit und -sicherheit spiegelt sich in den Therapieempfehlungen wider und hat bei der Auswahl der Substanzen für den einzelnen Patienten einen hohen Stellenwert. Arzneimittel mit möglichst geringen unerwünschten Wirkungen fördern nicht nur die Compliance der Patienten und damit die Reduktion kardiovaskulärer Risiken, sondern schützen auch vor Therapiefehlern wie z.B. abruptem Unterbrechen oder Absetzen einer Clonidin-Therapie mit nachfolgender akut-bedrohlicher Blutdruckentgleisung («Entzügelungshochdruck»).

Die Auswahl des Antihypertensivums

Derzeit werden von den europäischen Fachgesellschaften [1, 2] fünf Hauptsubstanzklassen der modernen Antihypertensiva für den Beginn wie auch für die Dauertherapie empfohlen: ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorenblocker, Betablocker, Diuretika und Kalziumantagonisten. In den Leitlinien und Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften werden insbesondere Begleiterkrankungen und Folgeschäden für die differentialtherapeutische Auswahl der Antihypertensiva herausgestellt. Die aktuellen europäischen Leitlinien [1, 2] stufen die fünf Hauptsubstanzklassen als gleichwertig ein. Postsynaptische Alpha-Blocker werden aufgrund der Daten aus der ALLHAT-Studie wegen der signifikant häufigeren Entwicklung einer Herzinsuffizienz unter Doxazosin im Vergleich zu Chlortalidon nicht mehr als Mittel der ersten Wahl für die Monotherapie der Hypertonie angesehen [3].

Auch wenn die Mehrzahl der Hypertoniker für eine dauerhafte effektive Blutdrucksenkung in den normotensiven Bereich ohnehin eine Kombinationstherapie benötigt, ist für die initiale Auswahl sowohl für die zu verwendende Monotherapie, als auch für eine Zweierkombination eine sorgfältige individuelle Auswahl notwendig. Initial sollte stets mit einer niedrigen Dosierung (entsprechend der Initialdosierung in der Fachinformation) einer langwirksamen Substanz bzw. Kombination begonnen werden, und die Dosis sollte langsam über Wochen gesteigert werden (Abb. 2).

Da alle modernen Antihypertensiva ihre volle Wirkstärke frühestens nach 3–4 Wochen erreichen, sollte dieser Zeitraum für eine Dosissteigerung stets als Minimum beachtet werden. Geduld ist in der antihypertensiven

Therapie ein sehr wichtiger Aspekt, ebenso wie die Maxime «So wenig wie möglich und soviel wie nötig» um den Zielblutdruck zu erreichen.

Therapieschemata

Lange Zeit wurde zur Einleitung der antihypertensiven Therapie die Monotherapie mit zunächst einer Substanz und sukzessiver Dosissteigerung empfohlen, um dann bei Ineffektivität diese Substanz durch eine andere zu er-

setzen (sequenzielle Therapie) oder mit einer bzw. weiteren Substanzen zu kombinieren (Kombinationstherapie). Sequenzielle Monotherapie bedeutet das Antihypertensivum wird so lange gegen andere Substanzen in Monotherapie ausgetauscht, bis gegebenenfalls eine effektive Blutdrucksenkung (auf den in den Leitlinien empfohlenen Zielblutdruckwert) zustande kommt. Diese schematischen Empfehlungen sind inzwischen verlassen worden und die Kombination niedrig dosierter Arzneimittel aus den fünf Hauptgruppen wird inzwischen auch als eine wichtige Option für die initiale Therapie empfohlen (Abb. 1).

Die antihypertensive Therapie verfolgt unter anderem das Ziel, bei möglichst geringen unerwünschten Wirkungen das erhöhte kardiovaskuläre Risiko effektiv zu reduzieren. Da häufig kardiovaskuläre Begleiterkrankungen bzw. Endorganschäden vorliegen und in diesen Fällen die Zielblutdruckwerte zum Teil niedriger definiert werden als früher, ist für die Mehrzahl der Hypertoniker eine Kombinationstherapie erforderlich.

Eine Fixkombination hat den Vorteil einer höheren Patientencompliance und häufig auch geringerer Kosten, die freie Kombination erlaubt dagegen naturgemäß eine individuelle Dosisanpassung beider Komponenten.

Für die Auswahl der Therapiestrategie spielen Blutdruckhöhe, Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen (unerwünschte Wirkungen) und Compliance eine wesentliche Rolle. Für eine primäre Kombinationstherapie (eventuell auch in einer «mittleren» Dosierung entsprechend der Fachinformation) sprechen ein weit über den Zielwerten liegender Blutdruck sowie Begleiterkrankungen, die ohnehin eine Kombinationstherapie wünschenswert erscheinen lassen (z.B. Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz).

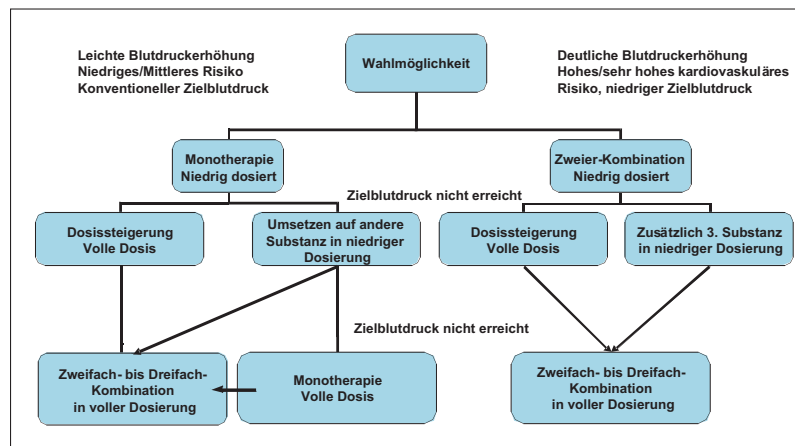


Abbildung 1 Strategien für den Einsatz der Antihypertensiva: Mono- und Kombinationstherapie [1, 2]

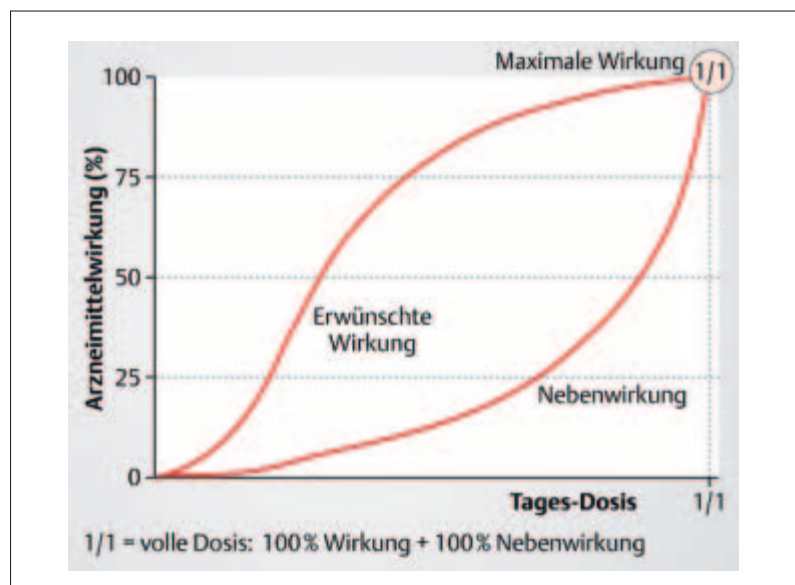


Abbildung 2 Dosis-Wirkungsbeziehung der erwünschten Wirkung (Blutdrucksenkung) und der Nebenwirkungen in unterschiedlicher Dosierung [10]

Zielblutdruck [1]

- Generell < 140/90 mmHg
- Diabetes, Niereninsuffizienz, KHK und Zerebrovaskuläre Erkrankungen < 130/80 mmHg

Monotherapie

Die Monotherapie stößt unabhängig von der eingesetzten Substanzgruppe insbesondere bei mittelschwerer und schwerer Hypertonie sehr schnell an die Effektivitätsgrenze. Selbst bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie und selbst in den höchsten (zugelassenen und/oder in Endpunktstudien erprobten) Arzneimitteldosen erreichen sämtliche Substanzgruppen nur eine Blutdruck-Normalisierungsrate zwischen etwa 30–55%.

Auch in den großen Interventionsstudien waren bei 30–90% der Patienten antihypertensive Kombinationen notwendig, um den Zielblutdruck zu erreichen [4–6].

Bei Verordnung von halbmaximalen Tagesdosen wie in der LIFE-Studie [5], erreichen nur 9% bzw. 10% der Hypertoniker mit LVH (linksventrikulärer Hypertrophie) normale Blutdruckwerte unter der Monotherapie mit Atenolol bzw. Losartan.

Jede Monotherapie ist immer auch ein Kompromiss aus möglichst hoher Effektivität und möglichst geringer Nebenwirkungsrate. Bei einer notwendigen Dosissteigerung wegen unzureichender Blutdrucksenkung nehmen in den meisten Fällen auch die dosisabhängigen Nebenwirkungen zu (Abb. 2). Es ist daher auch nicht überraschend, dass 50–60% der Patienten eine Monotherapie schon innerhalb von sechs Monaten wieder beenden [7].

Erst wenn die Mittel der ersten Wahl aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht einge-

setzt werden können, sind als Alternativen zur Monotherapie auch zentrale Antisymphathikotonika und Alpha-1-Blocker indiziert, für die aber bisher in placebokontrollierten Studien oder durch Vergleiche mit den im Therapie-schemata genannten fünf Substanzgruppen keine Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nachgewiesen wurde. Zentrale Antisymphathikotonika weisen bei höherer Dosierung eine erhebliche Nebenwirkungsrate auf und können zu massiven Entzugserscheinungen führen, wenn sie, insbesondere nach dem mehrwöchigen Einsatz höherer Dosen, abrupt abgesetzt werden. Weitere Reserve-Antihypertensiva sind direkte Vasodilatoren wie Dihydralazin oder Minoxidil.

Neuerdings sollte als bevorzugte Reservemedikation der erste direkte Renininhibitor (Aliskiren) eingesetzt werden: Die Blutdrucksenkung ist sehr effektiv und sicher, die Verträglichkeit ist sehr gut, und es gibt bereits Daten zur Organprotektion [8].

Kombinationstherapie

Die Kombinationstherapie hat in der Hypertoniebehandlung eine lange und erfolgreiche Tradition, insbesondere auch mit sinnvollen fixen Kombinationen. Früher wurde die Kombination insbesondere wegen mangelnder und begrenzter Wirksamkeit einer Monotherapie eingesetzt. Heute wird die Kombination auch bei der initialen Behandlung der Hypertonie als Alternative empfohlen [1, 2]. Dies gilt sowohl für eine Kombinationstherapie in normalen (mittleren) Dosen (siehe oben), um bei einem hohen Ausgangsblutdruck (20/10 mmHg > Zielblutdruck) eine bessere Chance zur Erreichung des Zielblutdrucks zu haben, als auch für eine niedrig dosierte Kombination als initiale Therapie auch bei der leich-

ten Hypertonie [1, 9]. Ein rascherer Wirkungseintritt ist insbesondere mit der niedrig dosierten Kombination nicht unbedingt zu erwarten.

Die antihypertensive Kombinationsbehandlung hat folgende Vorteile:

Verbesserung der Blutdruckeinstellung und höhere Responderrate

- Durch additive Wirkungen
- Durch Neutralisierung gegenregulatorischer Wirkungen

Synergistische organprotektive Wirkungen

Reduktion unerwünschter Wirkungen

- Durch Neutralisierung unerwünschter Wirkungen
- Durch geringeren Dosisbedarf

Verbesserung der Compliance (bei fixen Kombination)

Reduktion der Kosten

- Niedrigere Arzneimittelkosten
- Geringere Patientenzuzahlungen
- Weniger Diagnostik und Kontrolle

Bei der komplexen Ätiologie und Pathogenese der primären Hypertonie wird eine Kombinationstherapie am ehesten der multifaktoriellen Genese gerecht. Die zahlreichen Wechselwirkungen zwischen Salz- und Wasserhaushalt, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, dem sympathikoadrenergen System und der Gefäßreagibilität sind mit einer Kombinationstherapie besser zu beeinflussen als mit einer Monotherapie. Dabei wirken verschiedene Antihypertensiva synergistisch auf den Blutdruck und neutralisierend auf die gegenregulatorischen Effekte, die durch eine einzelne Substanz induziert werden können. Der unterschiedliche Wirkmechanismus der verschiedenen Substanzen kann auch für eine Addition der organprotektiven Wirkung genutzt werden.

Von besonderer Bedeutung für die Compliance und langfristige Hypertoniebehandlung ist die Vermeidung unerwünschter Wirkungen. Sowohl die erwünschte Wirkung, nämlich die

Blutdrucksenkung und die organprotektive Wirkung, als auch die unerwünschten Wirkungen sind dosisabhängig. Dabei ist die Beziehung nicht linear, sondern verläuft kurvenförmig (Abb. 3): Die Nebenwirkungen nehmen mit steigender Dosierung überproportional zu. Umgekehrt verlaufen die Dosiswirkungskurven der erwünschten Wirkungen im unteren Dosisbereich steil, im oberen Bereich flach. Da sich in Kombinationen erwünschte und unerwünschte Wirkungen addieren [9, 10], gilt folgende Gesetzmäßigkeit: je niedriger die Dosis der Kombinationspartner, umso überproportional höher sind die erwünschten und umso überproportional niedriger sind die unerwünschten Wirkungen der Kombinationspartner im Vergleich zu hoch dosierter Monotherapie [10].

Die Verwendung von fixen Kombination ist darüber hinaus sehr Compliance-fördernd, denn die «Therapietreue» hängt ganz wesentlich von der Anzahl der verordneten bzw. einzunehmenden Medikamente ab. Daher hat die Verwendung von fixen Kombinationen in der Hypertoniebehandlung eine lange und erfolgreiche Tradition. Prinzipiell können alle Antihypertensiva der fünf Hauptsubstanzklassen miteinander kombiniert werden. Es gibt aber sinnvolle, und weniger sinnvolle, erprobte und weniger erprobte Kombinationen.

Folgende fixe Kombinationen sind empfehlenswert:

- Betablocker und Diuretikum
- ACE-Hemmer und Diuretikum
- AT₁-Rezeptorblocker und Diuretikum

- Betablocker und Kalziumantagonist
- ACE-Hemmer und Kalziumantagonist
- Diuretikum und Kalziumantagonist

Einschleichen und Titrieren

Generell sollte heute die antihypertensive Therapie mit einer niedrigen Dosis (siehe oben) eingeleitet werden. Da im Einzelfall nicht voraussehbar ist, ob und in welchem Ausmaß der Blutdruck des einzelnen Patienten absinkt, ist der Beginn mit einer niedrigen Dosis sowohl eine Vorsichtsmaßnahme, als auch eine Chance, eventuell mit einer niedrigen Dosis eine ausreichende Wirkung zu erzielen. Für die meisten modernen Antihypertensiva gilt, dass ihre volle Wirkung erst nach etwa 3–5 Wochen erreicht ist. Das bedeutet, dass auch eine eventuelle Dosissteigerung nur langsam innerhalb von Wochen erfolgen sollte. Titrieren bedeutet, eine sukzessive Dosissteigerung mit dem Ziel, den größten Effekt mit einer niedrigen bis mittleren Dosis zu erreichen (Abb. 3).

Eine überschießende Blutdrucksenkung nach der ersten Gabe ist eventuell von alpha₁-Blockern («first dose phenomenon») zu erwarten. Dies betrifft insbesondere Patienten, die mit Betablockern vorbehandelt sind. Daher sollte bei diesen Patienten eine alpha-Blocker-Therapie besonders vorsichtig und niedrig dosiert eingeleitet werden, z.B. Doxazosin (sofern überhaupt) initial 1 mg. Der Blutdruck muss in den ersten Tagen regelmäßig gemessen werden. Hierfür eignet sich auch besonders gut die Selbstmessung durch den Patienten und die telemetrische Übertragung der Werte in die Praxis (Abb. 3).

Eine überschießende und eventuell zu starke Blutdrucksenkung nach initialer Gabe eines ACE-Hemmers ist bei Patienten mit Nierenarterienstenose

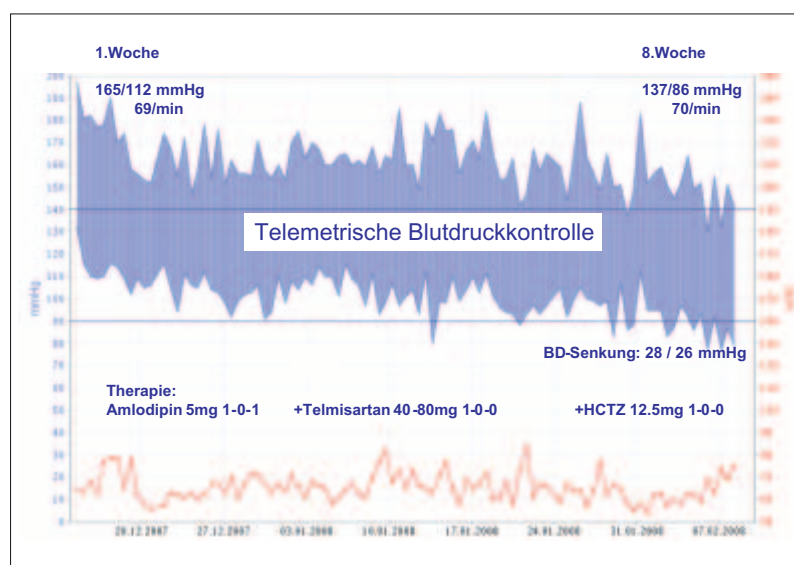


Abbildung 3 Original-Computerausdruck: Blutdrucknormalisierung nach 3 Monaten bei einem 58-jährigen Patienten mit schwerer Hypertonie, hypertensiver Herzerkrankung und Nephropathie: Initiale Monotherapie (Amlodipin* morgens und abends wegen fehlender Nachtabenkung in der Langzeitmessung), sukzessive Kombinationstherapie über Wochen mit zusätzlich Telmisartan und anschließend Hydrochlorothiazid (3er-Kombination). Die Therapiesteuerung wurde durch die telemetrische Übertragung der Blutdruckwerte ins Zentrum sehr erleichtert * Initial wurde Amlodipin gegeben, um die Hormonbestimmung (Renin, Aldosteron) im Rahmen der Stufendiagnostik nicht zu stören

bzw. Vorbehandlung mit Diuretika in hoher Dosierung möglich. Die Diuretikadosis sollte daher zuvor reduziert werden: für Hydrochlorothiazid z.B. gilt heute 12.5 mg als Maximaldosis in der antihypertensiven Therapie. Der Einsatz von Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei eingeschränkter Nierenfunktion ist langfristig von Vorteil, muss initial aber ebenfalls sehr vorsichtig erfolgen: niedrig dosieren, Blutdruck täglich kontrollieren und Kreatinin kurzfristig kontrollieren, insbesondere bei starker Blutdrucksenkung.

Aufsättigen

Eine Dosissteigerung im Sinne einer Aufsättigung bis zur maximal möglichen Höchstdosis ist bei der antihypertensiven Therapie generell nicht sinnvoll, da die Wirkungsverstärkung im Verhältnis zu den meist dosisabhängigen Nebenwirkungen unzureichend ist (Abb. 3). Dazu können gegenregulatorische Mechanismen die unangenehmen Nebenwirkungen verstärken, z.B. Tachykardie (Vasodilatoren, insbesondere Minoxidil, Dihydralazin – wird in der Schwangerschaft verwendet), kalte Extremitäten und Raynaud-Symptomatik (Betablocker), starke Wasser- und Natriumretention (Minoxidil, Dihydralazin).

Da es mit den modernen Antihypertensiva keine Gewöhnungs- oder Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) gibt, ist eine stetige Steigerung der Dosis um die gleiche antihypertensive Wirkung zu erreichen, nicht notwendig. Die großen Interventionsstudien zeigen, dass die Blutdruck senkende Wirkung mit Dauer der Einnahme über Monate und Jahre nicht abgeschwächt wird, sondern im Gegenteil zunimmt. Wird im klinischen Alltag ein Wirkungsverlust bei zuverlässiger Einnahme beobachtet, oder ändert sich der

Blutdruckcharakter, so kommen andere Ursachen in Betracht:

- Gewichtszunahme mit Blutdruckanstieg
- Verschlechterung der Nierenfunktion
- Arzneimittelinteraktionen, z.B. Wirkungsabschwächung durch NSAR (wird häufig übersehen, insbesondere wenn die NSAR-Verordnung durch einen anderen Arzt erfolgt als die Verordnung für Antihypertensiva)
- Entwicklung einer sekundären Hypertonie, z.B. arteriosklerotische Nierenarterienstenose.

Absetzen

Abruptes Absetzen von Antihypertensiva aus den fünf Hauptsubstanzklassen ist in der Regel unproblematisch. Dies geschieht wohl am häufigsten durch die Patienten selbst im Sinne eines unauthorisierten Therapieabbruchs. Der bleibt meist ohne Folgen, d.h. es treten keine unangenehmen Entzugserscheinungen auf und der Wiederanstieg des Blutdrucks macht den meisten Hypertonikern keine Beschwerden. Nur etwa 45% der Hypertoniker haben typische Beschwerden wie Schwindel oder Kopfschmerzen, diese korrelieren allerdings sehr eng mit der Blutdruckhöhe bzw. dem Schweregrad [11].

Dies betrifft unbehandelte und behandelte Hypertoniker. So ist nicht verwunderlich, dass die Compliance mit der Dauer der Behandlung abnimmt, und viele Patienten die Therapie nach einiger Zeit abbrechen [7].

Abruptes Absetzen der Antihypertensiva durch den behandelnden Arzt ist mit den modernen Substanzen wie ACE-Hemmer, AT₁-Blocker und Kalziumantagonisten ebenso unproblematisch wie mit den altbewährten Diuretika. Ausschleichen ist bei bestimmten

Patienten allerdings unter Betablockade wichtig (siehe unten.).

Die beiden häufigsten Gründe für ein abruptes Absetzen durch den Arzt sind eine fehlende oder unzureichende antihypertensive Wirkung (Effektivität) und das Auftreten von Nebenwirkungen. Da die meisten Substanzen mindestens 4 Wochen brauchen, um ihre volle Wirksamkeit zu entfalten, sollte man bei noch nicht ausreichender Blutdrucksenkung nicht zu voreilig absetzen bzw. nicht auf eine andere Substanz umsetzen. Objektiv schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Hypokaliämie unter Diuretika, oder Angioödem unter ACE-Hemmern zwingen ebenso zum Absetzen, wie subjektiv unangenehme und nicht tolerierbare Nebenwirkungen, wie erektile Dysfunktion unter Betablockade oder prätibiale Ödeme unter Kalziumantagonisten.

Ein weiterer Grund für das Absetzen eines Antihypertensivums ist der kontrollierte Auslassversuch, um die Notwendigkeit einer Fortführung der antihypertensiven Therapie zu überprüfen.

Gründe für Absetzen

- Wirkungslosigkeit, unzureichende Wirkung
- Nebenwirkungen (objektiv gefährlich, subjektiv schwerwiegend)
- Kontrollierter Auslassversuch (Abb. 4)
- Verdacht auf Praxishypertonie [12].

Ausschleichen

Unter Ausschleichen verstehen wir eine langsame Dosisreduktion anstelle eines abrupten Einnahmestopps. Dieses Vorgehen ist besonders zu beachten bei Betablockern und Clonidin. Betablocker dürfen bei Patienten mit KHK und/oder Herzinsuffizienz nicht plötzlich abgesetzt werden. Hintergrund ist eine Sensibilisierung des Or-

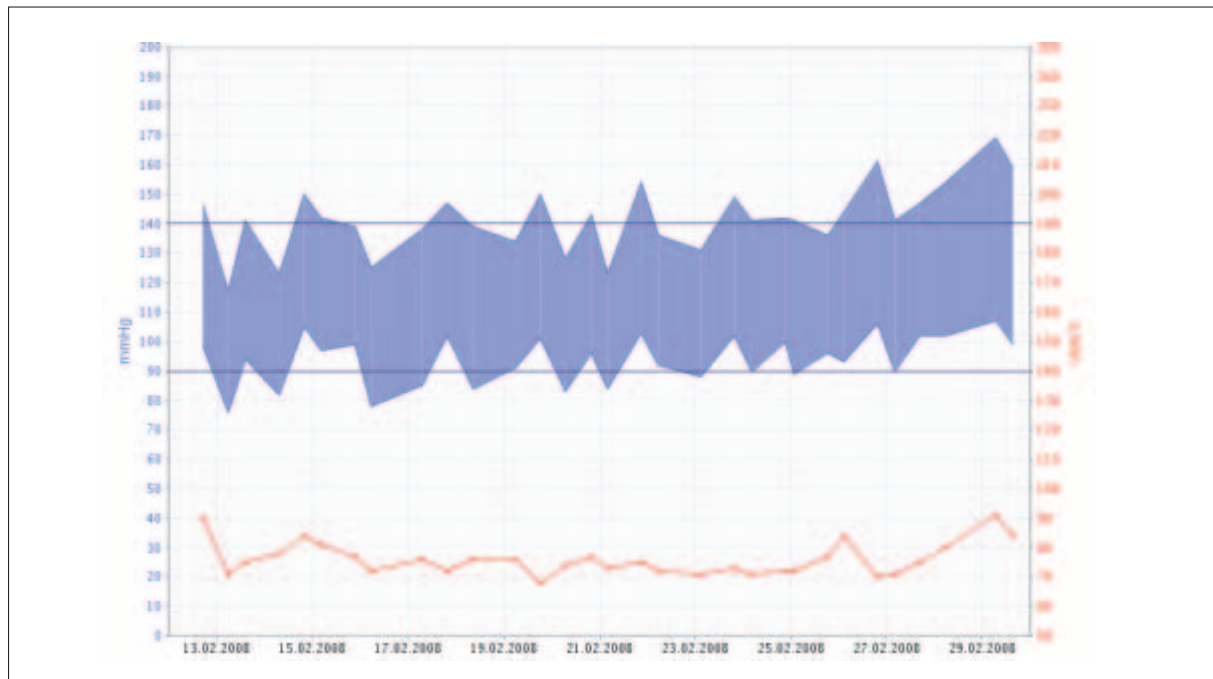


Abbildung 4 Original-Computerausdruck: Kontrollierter Auslassversuch mit telemetrischer Blutdrucküberwachung: Langsamer Wiederanstieg des Blutdrucks (Selbstmessung) nach abruptem Absetzen einer mehrjährigen Betablocker-Therapie bei einer 55-jährigen Patientin. Kein akutes Rebound-Phänomen

ganismus durch eine Hochregulation der Rezeptoren unter längerer Blockadetherapie [13]. Die Gabe von Betablockern führt auf Dauer zu einer «Up-Regulation» der Betarezeptorendichte z.B. am Herzen. Nach dem Absetzen stehen nun mehr Rezeptoren für die endogene Katecholaminwirkung zur Verfügung. Daher kann sich 12–72 Stunden nach Therapiebeendigung ein Absetzsyndrom mit Tachykardie, überschießendem Blutdruckanstieg (Rebound-Phänomen), Angina pectoris und Arrhythmien entwickeln, und für mehrere Tage anhalten (14–17). Dies kann für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung eventuell zu einem Herzinfarkt führen. Bei Patienten mit KHK ist daher besondere Vorsicht geboten, d.h. es sollte eine langsame Dosisreduktion unter enger klinischer Beobachtung erfolgen. Besonders hilf-

reich hierbei sind moderne telemetrische Verfahren zur Blutdrucküberwachung (Abb. 3 und 4).

Die Gefahr des Rebound-Phänomens besteht auch bei einigen zentralnervös wirksamen Antihypertensiva wie Clonidin nach längerer Behandlung und sehr viel geringer bei alpha-Methyldopa [16–18]. Der überschießende Wiederanstieg des Blutdrucks wird wahrscheinlich durch eine erhöhte NoradrenalinKonzentration und Sympathikusaktivität hervorgerufen [18]. Nach plötzlichem Absetzen von Clonidin kann es nach etwa 18–36 Stunden zu einem teilweise ausgeprägten Entzugssyndrom kommen. Dies ist gekennzeichnet durch einen krisenhaften Blutdruckanstieg, Kopfschmerzen, Bauchkrämpfe, Tremor, Schwitzen und Tachykardie können eventuell auch ohne einen signifikanten

Blutdruckanstieg auftreten. Ein Rebound-Phänomen nach Absetzen von dem verwandten Moxonidin ist bisher nicht beschrieben worden. Die Dosisreduktion sollte insbesondere nach dem Einsatz hoher Dosen über Tage sukzessive erfolgen unter regelmäßiger Blutdruckkontrolle und Erfassung der subjektiven Symptomatik. Für kurzwirksame Dihydropyridine werden Einzelfälle eines überschießenden Blutdruckanstiegs nach abruptem Absetzen berichtet [19], ebenso für Minoxidil [20]. Allerdings sollten kurzwirksame Dihydropyridin-Kalziumantagonisten ohnehin nicht mehr in der Hypertoniebehandlung eingesetzt werden!

Kurzwirksame Diuretika (z.B. Furosemid) werden leider auch heute noch bei normaler Nierenfunktion häufig zur Hypertoniebehandlung eingesetzt.

Charakteristisch ist eine sehr kurze und sehr intensive Wirkung auf Blutdruck, Elektrolyt- und Wasserausscheidung, gefolgt von einem raschen Wiederanstieg/Rebound [21]. Daher sind kurzwirksame Diuretika für die antihypertensive Langzeittherapie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht indiziert.

Arterial hypertension – dosing recommendations at beginning and end of treatment

In the treatment of arterial hypertension different dosing strategies like slow dose escalation at the beginning of antihypertensive therapy and gradual dose taper or abrupt withdrawal of drugs may be appropriate. In general treatment should be initiated with a long acting drug at a low dose and doses should only slowly be increased under close blood pressure control. The dose-response curve usually is very flat, whilst adverse effects may rise disproportionately with higher doses. Therefore dose increases to maximal doses are no longer desirable in modern antihypertensive therapy and combinations of two drugs as fixed combinations at low doses should be preferred. Modern antihypertensive drugs can be abruptly and safely withdrawn in most patients. However, a gradual dose taper can be necessary in patients with coronary heart disease treated with cardioselective β -blockers. Withdrawal is easier and safer under telemetric blood pressure control than self measured blood pressure. The same treatment approach applies to reserve medications like alpha-blockers, centrally acting drugs as clonidine, methyldopa,

moxonidine, the vasodilators hydralazine and minoxidil, and other antihypertensives like reserpine and guanethidine. Withdrawal phenomena have to be considered in individual cases and particularly with clonidine after long-term use.

Literatur

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
2. Zidek W, Düsing R, Haller H, Middeke M, Paul M, Schmieder R, Schrader J. Neue Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga zur medikamentösen Therapie der Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 2468–9.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the 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.
4. 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: 1755–62.
5. 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.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. BMJ 1998; 317: 703–13.
7. Jones JK, Gorkin L, Lian JF, et al. Discontinuation of and change in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. BMJ 1995; 311: 293–5.
8. Gradman AH, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. Circulation 2005; 111: 1012–8.
9. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003; 326: 1427–31.
10. Holzgreve H. Combination versus monotherapy as initial treatment in hypertension. Herz 2003; 28: 725–32.
11. Middeke M, Lemmer B, Schaaf B, Eckes L. Prevalence of hypertension attributed symptoms in routine clinical practice: a general practitioners-based study. J Hum Hypertens 2008; 22: 252–8.
12. Middeke M. Praxishypertonie. In: Middeke M (Hrsg.). Arterielle Hypertonie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2005.
13. Middeke M, Remien J, Holzgreve H. Antihypertensive Therapie und β_2 -Adrenozeptordichte. Verh Dtsch Ges Inn Med 1984; 90: 752–4.
14. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-blockers in clinical practice.

- London: Churchill Livingstone, 1994.
15. Hart GR, Anderson RJ. Withdrawal syndromes and the cessation of antihypertensive therapy. Arch Intern Med 1981; 141: 1125–7.
 16. Hamilton BP, Mersey JH, Hamilton J, et al. Withdrawal phenomena in subjects with essential hypertension on clonidine or tiamenidine. Clin Pharmacol Ther 1984; 36: 628–33.
 17. Mehta JL, Lopez LM. Rebound hypertension following abrupt cessation of clonidine and metoprolol. Treatment with labetalol. Arch Intern Med 1987; 147: 389–90.
 18. Metz S, Klein C, Morton N. Rebound hypertension after discontinuation of transdermal clonidine therapy. Am J Med 1987; 82: 17–9. Erratum in: Am J Med 1987; 82: 869.
 19. Bursztyn M, Tordjman K, Grossman E, Rosenthal T. Hypertensive crisis associated with nifedipine withdrawal. Arch Intern Med. 1986; 146: 397.
 20. Makker SP, Moorthy B. Rebound hypertension following minoxidil withdrawal. J Pediatr 1980; 96: 762–6.
 21. Knauf H, Liebig P, Schollmeyer J, et al. Pharmacodynamics and kinetics of etozolin/ozolinone in hypertensive patients with normal and impaired kidney function. Europ J Clin Pharmacol 1984; 26: 687–93.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Martin Middeke
Hypertoniezentrum München
Dienerstraße 12
DE-80331 München
info@blutdruckinstitut.de
www.hypertoniezentrum.de