



NATIONALE
VERSORGUNGS
LEITLINIEN

Nationale VersorgungsLeitlinie

Hypertonie

Konsultationsfassung



Version 1.0

AWMF-Register-Nr. nvl-009

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2022 azq



Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.leitlinien.de/hypertonie zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.leitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des ÄZQ unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des ÄZQ reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Abweichend davon stimmen die Rechteinhaber*innen der uneingeschränkten Nutzung ihrer für diese Leitlinie erstellten Abbildungen und Tabellen durch Dritte ausdrücklich zu. Insbesondere ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzung gestattet, einschließlich der vollständigen oder teilweisen Aufnahme von Abbildungen und Tabellen in veränderter oder unveränderter Form in amtlichen Werken, wie den Richtlinien und Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses, und deren Veröffentlichung, unter anderem im Bundesanzeiger und im Internet.

Impressum

HERAUSGEBENDE

Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern	www.baek.de
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)	www.kbv.de
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	www.awmf.org

sowie

- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAG SHG)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufrorschung e. V. (DGK)
- Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde e. V. (DGNHK)
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)
- Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL® / Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
- Deutscher Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie e. V. (DVGS)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)
- Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

unter Beteiligung von

- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Berlin (Embryotox)
- Autor*innen der S2k-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Registernummer 015-018)

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: nvl@azq.de
Internet: www.leitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde am XX.XX.2023 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis XX.XX.2028 gültig.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage (Evidenz und weitere Erwägungen) – das vorliegende Dokument;
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport mit Evidenztabellen;
- Patientenleitlinie;
- weitere Materialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.leitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie – Konsultationsfassung, Version 1.0. 2022 [cited: YYYY-MM-DD]. www.leitlinien.de/hypertonie.

Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org.

AUTOR*INNEN

Autor*in	Fachgesellschaft/Organisation
Dr. Olaf Rose. Leonard Freudewald	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
Dr. Michael Zieschang	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Hans-Günter Meyer	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAG SHG)
Dr. Uwe Popert (ab 02/2022) Dr. Aniola Angelow Prof. Dr. Markus Bleckwenn Dr. Karl Heinz Moser	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
Prof. Dr. Marcus Quinkler	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)
Prof. Dr. Oliver Vonend Prof. Dr. Frank Strutz	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
Prof. Dr. Peter Bernhardt Prof. Dr. Joachim Weil	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)
Dr. Petra Klose	Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde e. V. (DGNHK) Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)
Prof. Dr. Martin Hausberg Prof. Dr. Sylvia Stracke	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGFN)
Prof. Hans-Christoph Diener	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)
Alexandra Knisch-Wesemann	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
Prof. Dr. Thomas Mengden	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR)
Prof. Dr. Volker Köllner Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
Prof. Dr. Frank C. Mooren	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)

Autor*in	Fachgesellschaft/Organisation
Prof. Dr. Maritta Orth (bis 12/2020) Dr. Holger Hein (bis 12/2020) Prof. Dr. Christoph Schöbel (ab 01/2021)	Deutsche Gesellschaft für Schlaflforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
Prof. Dr. Herbert Löllgen	Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention e. V. (DGSP)
Prof. Dr. Bernd Sanner Prof. Dr. Burkhard Weisser Ines Petzold	Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
Uwe Schwan Dr. Stefan Peters	Deutscher Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie e. V. (DVGS)
Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen Prof. Dr. Volker Köllner	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)
Prof. Dr. Jost Langhorst	Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

EXTERNE EXPERT*INNEN – FÜR SPEZIFISCHE FRAGESTELLUNGEN

Externe Expert*innen	Fachgesellschaft/Organisation
Dr. Corinna Weber-Schöndorfer (seit 2021)	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Berlin (Embryotox)
Dr. Julia Binder (seit 2021) Prof. Dr. Tanja Groten (seit 2021)	Autor*innen der Leitliniengruppe Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Registernummer 015-018)

METHODISCHE BEGLEITUNG

- Dr. Susanne Blödt; Dr. Monika Nothacker, MPH; Simone Witzel
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Dr. Christina Brockamp; Dr. Juliane König; Katrin Krueger; Peggy Prien; Corinna Schaefer; Sabine Schüler; Dr. Sabine Schwarz; Dr. Svenja Siegert; Isabell Vader, MPH (bis Februar 2021)
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Inhaltsverzeichnis

Impressum	3
I Einführung	8
II Zielsetzung	9
III Organisation und methodisches Vorgehen	9
1 Definition und Epidemiologie	10
1.1 Definitionen	10
1.2 Epidemiologie	10
2 Früherkennung	11
3 Diagnostik der Hypertonie	12
3.1 Algorithmus der Diagnostik der Hypertonie	12
3.1.1 Praxisblutdruckmessung	16
3.1.2 Zweite Blutdruckmessung	17
3.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung	19
3.1.4 Labordiagnostik	20
3.1.5 Basisdiagnostik von Endorganschäden	21
3.1.6 Erweiterte Diagnostik von Endorganschäden	23
3.2 Sekundäre Hypertonie	23
4 Monitoring	25
4.1 Algorithmus zum Monitoring	25
4.2 Telemonitoring	29
5 Partizipative Entscheidungsfindung und Therapieplanung	31
5.1 Vereinbarung und Überprüfung individueller Therapieziele	31
5.2 Partizipative Entscheidungsfindung	35
5.3 Information und Kommunikation	36
5.4 Adhärenz	37
5.5 Selbstmanagement	39
6 Nichtmedikamentöse Therapie	41
6.1 Salzkonsum	41
6.2 Gewichtsmanagement	43
6.3 Körperliche Aktivität	44
6.4 Ernährung	47
6.5 Tabakkonsum	48
6.6 Alkoholkonsum	49
6.7 Entspannungsverfahren	50
6.8 Schulung	51
6.9 Telemedizin	52
7 Medikamentöse Therapie	53
7.1 Hinweis zum Off-Label-Use	53
7.2 Algorithmus medikamentöse Therapie der Hypertonie	53
7.2.1 Wirkstoffklassen der ersten Wahl	55
7.2.2 Prinzipien der medikamentösen Therapie	62
7.2.3 Weitere Wirkstoffklassen und spezifische Therapie	66
7.3 Medikamentöse Therapie der therapieresistenten Hypertonie	69

7.4	Patient*innen mit arterieller Hypertonie und Kinderwunsch	70
7.4.1	Vorbemerkungen	70
7.5	Hypertensive Entgleisung/hypertensiver Notfall	74
7.6	Potenziell relevante Arzneimittelwechselwirkungen im Bereich Bluthochdruck	77
8	Invasive Therapie	79
8.1	Renale Denervation	79
8.2	Barorezeptorstimulation	85
9	Versorgungskoordination	87
9.1	Primärärztliche und fachspezifische Versorgung	87
9.2	Pflegekräfte und medizinische Fachangestellte	89
9.3	Apotheker*innen	91
9.4	Selbsthilfe	94
9.5	Rehabilitation	94
10	Forschungs- bzw. Evaluationsbedarf	95
	Tabellenverzeichnis	96
	Abbildungsverzeichnis	96
	Abkürzungsverzeichnis	97
	Patientenblätter	101
	Literatur	102

I Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die 2. Auflage der NVL Hypertonie konsentiert. Die Beteiligung von Betroffenen wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAG SHG) gewährleistet. Die Deutsche Hochdruckliga e. V. Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention beteiligte sich ebenso.

Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [1].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der bei der jeweiligen Patientin beziehungsweise dem jeweiligen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [2].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Versorgung Erkrankter Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinien-Empfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [3,4].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [1].

Empfehlungsgrade

Das in Tabelle 1 dargestellte Grundprinzip fand bei der Graduierung der Empfehlungen Beachtung. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positiv-Empfehlung werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation), modifiziert nach [3,4]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑
0	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓↓

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [5], am AWMF-Regelwerk [3,4] und an dem von der internationalen GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)-Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Vorgehen [6,7]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrundeliegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielgruppe, individuelle Präferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2].

II Zielsetzung

Nationale VersorgungsLeitlinien sollen die Gesundheitsversorgung in Deutschland verbessern durch aktuelle wissenschaftlich begründete Empfehlungen zu Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation sowie zu einem strukturierten und optimierten Management der Erkrankung. Dazu gehört insbesondere auch eine verbesserte Kommunikation zwischen den an der Versorgung Beteiligten, über alle Sektoren- und Fächergrenzen hinaus sowie der Einbezug der Patient*innen in alle Behandlungsentscheidungen.

Die hohe Prävalenz und Inzidenz der arteriellen Hypertonie sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Menschen mit Hypertonie. Hierzu gehören verlässliche Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der Praxis.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Patient*innen gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [2].

Konkret erhoffen sich die Autor*innen und Herausgebenden der NVL Hypertonie dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

- Verbesserung der Diagnostik der arteriellen Hypertonie, um Über- und Unterversorgung zu vermeiden.
- Stärkung der patientenzentrierten Versorgung: verbesserte Kommunikation zwischen Behandelnden und Erkrankten, gemeinsame Vereinbarung von individuellen Therapiezielen, Förderung der Therapieadhärenz;
- Sicherstellung einer adäquaten Therapie und Verlaufskontrolle der Hypertonie zur Prävention des Entstehens oder der Progression weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen;
- Verbesserung der Implementierung der nichtmedikamentösen Therapie als Basis der Langzeitversorgung. Dies beinhaltet u. a. die Implementierung von Selbstmanagement- und strukturierten Schulungsprogrammen zur Förderung der Krankheitsbewältigung bei Patient*innen mit Hypertonie;
- Förderung der Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Professionen und Sektoren zur Optimierung der koordinierten Langzeitversorgung von Menschen mit Hypertonie.

III Organisation und methodisches Vorgehen

Nationale VersorgungsLeitlinien erfüllen alle Anforderungen an S3-Leitlinien gemäß AWMF-Regelwerk [3,4]. Dazu gehören ein multidisziplinäres Gremium, in dem alle an der Versorgung beteiligten Fachgruppen und -disziplinen vertreten sind, ein transparentes Management von Interessenkonflikten, die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz zu allen relevanten Fragestellungen sowie ein strukturierter, formaler Konsensprozess. Detaillierte Angaben zu dem methodischen Vorgehen sowie zu der Organisation des NVL-Programms sind im Leitlinienreport zur 1. Auflage der NVL Hypertonie beschrieben [8] (abrufbar unter www.leitlinien.de/hypertonie).

1 Definition und Epidemiologie

1.1 Definitionen

Die Leitliniengruppe folgt bei der Definition der arteriellen Hypertonie der Leitlinie „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“^[9] (AGREE-II: Domäne 3 33%, Domäne 6 50 %) (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifikation des Praxisblutdruckes¹ und Definition der Schweregrade der Hypertonie² (modifiziert nach [9])

Kategorie	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

¹ Definition der Blutdruckkategorie anhand des höchsten Wertes des systolischen oder diastolischen Blutdruckes in der Arztpraxis in sitzender Position gemessen

² Isolierte systolische Hypertonie wird entsprechend der Messwerte des systolischen Blutdruckes ebenfalls in Schweregrade 1,2 und 3 unterteilt

1.2 Epidemiologie

Eine gezielte Recherche epidemiologischer Daten im deutschen Versorgungskontext erbrachte folgende Ergebnisse:

Die Querschnittstudie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ GEDA 2014/2015-EHIS [10] basiert auf Selbstangaben von 23 967 Befragten einer erwachsenen deutschsprachigen Stichprobe und errechnet eine 12-Monatsprävalenz der Hypertonie von 31,8% (95% KI 31,0%; 32,7%). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (32,8% vs. 30,9%). Bei Menschen, die 65 Jahre oder älter waren, ergab sich eine 12-Monatsprävalenz von 63,8% (95% KI 61,5%; 66,1%) bei Frauen und 65,1% (95% KI 62,9%; 67,1%) bei Männern. [10]

Bei der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [11] handelt es sich um eine bundesweite Studie mit einem gemischten Design aus Quer- und Längsschnitterhebungen. Die Studienteilnehmenden wurden ärztlich befragt und es wurde eine standardisierte automatisierte Blutdruckmessung durchgeführt. Die Punktprävalenz errechnete sich aus zwei Komponenten: einem Messwert von ≥ 140 mmHg systolisch bzw. ≥ 90 mmHg diastolisch oder der Einnahme von Antihypertensiva in den letzten 7 Tagen bei bereits bekannter Hypertonie. Für die Auswertung wurden die mittleren Messwerte der 2. und 3. Messung genutzt. Die Punktprävalenz betrug insgesamt 31,6% (95% KI 30,1%; 33,2%). Den Berechnungen zufolge waren Frauen 29,9% (28,1%; 31,9%) seltener betroffen als Männer 33,3% (31,1%; 35,6%). [11]

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi) [12] berechnete anhand der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für das Jahr 2018 (n= 72 318 540) eine alters- und geschlechtsstandardisierte Diagnoseprävalenz der Hypertonie von 25,07% bei Erwachsenen. Als prävalent galten Betroffene, für die in einem Kalenderjahr zweimal eine gesicherte Hypertoniediagnose kodiert wurde [12]. Bei den gestellten Diagnosen (ICD-10-GM) fand sich v.a. die essentielle (primäre) Hypertonie (I10; 2018: 91,4 %) [12]. Die sekundäre Hypertonie (I15) wurde für 2018 mit 0,9 % berichtet (siehe auch Kapitel 3.2 Sekundäre Hypertonie) [12].

2 Früherkennung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
2-1 evidenzbasiert Bei Personen ab 18 Jahren sollte einmal ein Blutdruck gemessen und der Wert dokumentiert werden.	↑

Rationale

In einer in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeit wurde der Nutzen eines Screenings bei Menschen in einem Alter von mindestens 65 Jahren untersucht. Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenzqualität als gut ein, dass bei diesen Menschen Hospitalisierungen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse reduziert werden können. Für jüngere Menschen konnten keine Studien identifiziert werden. Trotz der geringen Prävalenz der Hypertonie in jüngeren Lebensjahren sieht die Leitliniengruppe für Betroffene ein deutliches Schadenspotential durch eine nicht erkannte Erkrankung. Vor dem Hintergrund des vergleichsweise geringen Aufwandes, der durch eine Blutdruckmessung in der Arztpraxis entsteht, empfiehlt sie die einmalige Messung und Dokumentation bei Menschen ab 18 Jahren. Insbesondere die Indirektheit der Evidenz begründet den abgeschwächten Empfehlungsgrad. Der Umgang mit auffälligen Werten wird in Abbildung 1 erläutert.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung basiert auf einer in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeit [13] sowie den Auswertung epidemiologischer Daten des RKI und des ZI [10,12].

Evidenzbeschreibung und Erwägungen, die die Empfehlung begründen

In der GEDA 2014/15-EHIS Studie ergibt sich in der Altersgruppe 18 bis 29 Jahre eine 12-Monats-Prävalenz der Hypertonie von 4,2% (95% KI 3,1; 5,6) [10]. Die Auswertungen der Abrechnungsdaten der vertragsärztlichen Versorgung durch das Zi weisen darauf hin, dass Männer die Grenze der Diagnoseprävalenz von 10% erst in der Altersgruppe der 40 bis 44-Jährigen und Frauen in der Altersgruppe der 45 bis 49-Jährigen überschreiten [12].

Die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) untersuchte in einem systematischen Review [13] unter anderem, ob ein Screening für erhöhte Blutdruckwerte bei Personen in einem Alter ≥ 18 Jahren das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität reduzierte. Darüber hinaus wurden Screeningmethoden und -Intervalle sowie unerwünschte Effekte eines Screenings untersucht [13].

In dem AHRQ-Review [13] wurde ein Cluster-RCT mit 140 642 Teilnehmer*innen im Alter ≥ 65 Jahren identifiziert, die entweder an einem in der Apotheke durchgeführten Screening - gefolgt von edukativen Maßnahmen - teilnahmen oder nicht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab sich in der Gruppe der Gescreenten eine Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall nach einem Jahr (rate ratio 0,91 (95% KI 0,86; 0,97) Evidenzqualität gut) [13].

Die Leitliniengruppe sieht für Personen, die bereits früh und unerkannt an einer Hypertonie erkranken, ein hohes Schadenspotential, insbesondere, durch die unbemerkte Entwicklung von Folgeerkrankungen oder Endorganschäden (siehe Abbildung 1).

3 Diagnostik der Hypertonie

3.1 Algorithmus der Diagnostik der Hypertonie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
3-1 evidenzbasiert Die Diagnostik der Hypertonie soll gemäß Abbildung 1 erfolgen.	↑↑

Abbildung 1: Algorithmus Diagnostik der Hypertonie

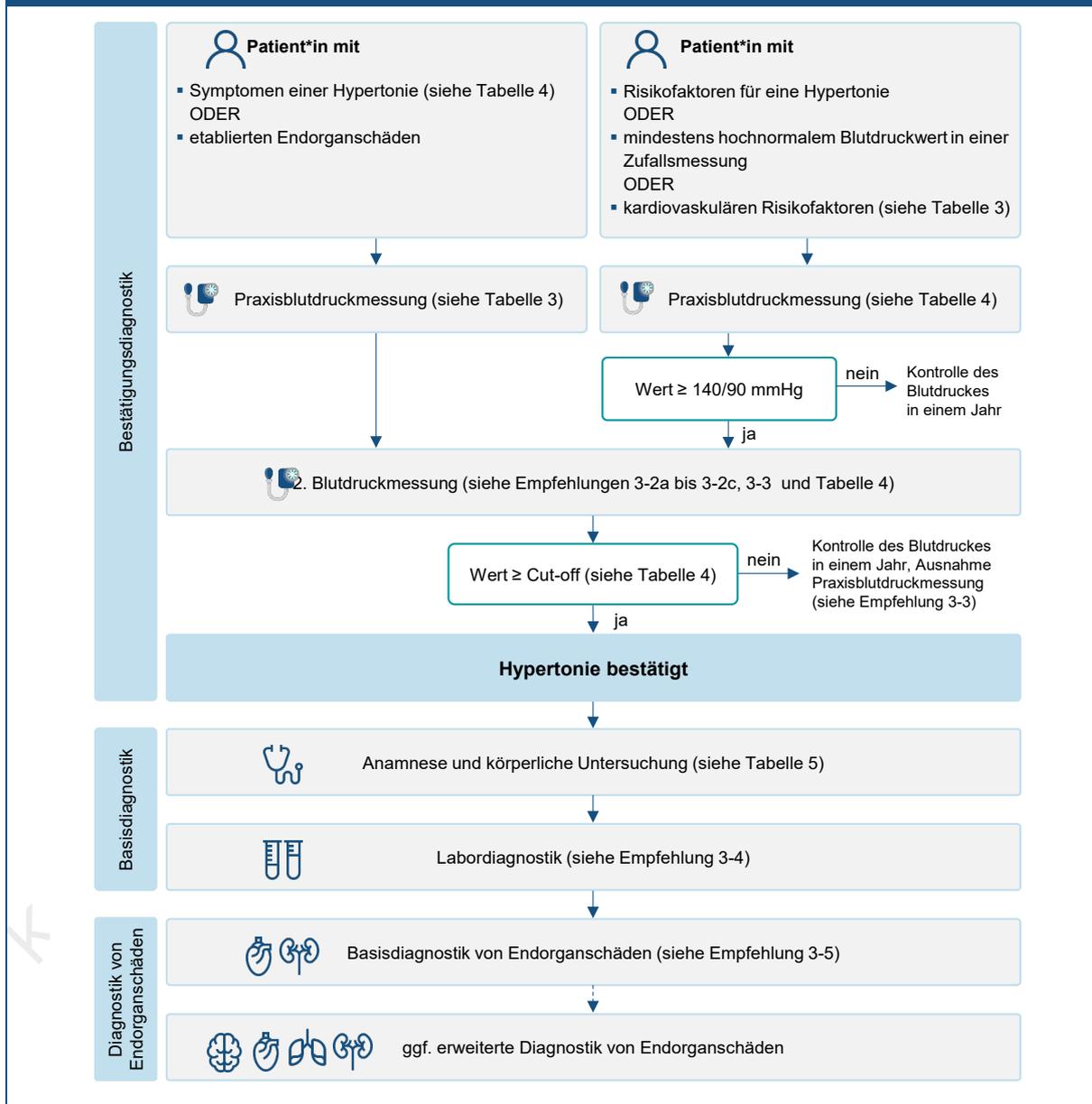


Tabelle 3: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Häufige kardiovaskuläre Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adipositas ▪ Tabakkonsum ▪ Riskanter Alkoholkonsum ▪ Diabetes mellitus ▪ Hyperlipidämie ▪ Bewegungsmangel ▪ Stress

Die Risikofaktoren in Tabelle 3 wurden konsensbasiert ausgewählt.

Tabelle 4: Messverfahren

Verfahren	Hinweise zur Anwendung (mod. nach [9,14])
Ambulante 24h-Blutdruckmessung (ABPM)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cut-off-Wert des Tagesmittelwertes: $\geq 135/85$ mmHg ▪ Cut-off-Wert des 24h-Wertes: $\geq 130/80$ mmHg ▪ Cut-off-Wert des nächtlichen Mittelwertes: $\geq 120/70$ mmHg
Heimblutdruckmessung (HBPM)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbereitung: min. 5 Minuten Ruhe, sitzende Position ▪ Messung: zweimal in Folge am Oberarm mit 1-2 Minuten Abstand, bei regelmäßigem Puls morgens + abends ▪ Ergebnis: Mittelwert aller Messwerte über einen Zeitraum von 7 Tagen ▪ Cut-off-Wert: $\geq 135/85$ mmHg
Praxisblutdruckmessung (Variante 1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbereitung: min. 5 Minuten Ruhe, idR sitzende Position* ▪ Messungen: dreimal in Folge am Oberarm mit 2 Minuten Abstand ▪ Ergebnis: Mittelwert der 2. und 3. Messung ▪ Cut-off-Wert: $\geq 140/90$ mmHg
Praxisblutdruckmessung (Variante 2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbereitung: min. 5 Minuten Ruhe, idR sitzende Position* ▪ Messungen: am Oberarm ▪ bei Auffälligkeit erneute Messung nach 5 min Ruhe in sitzender Position ▪ Ergebnis: letzter gemessener Wert ▪ Cut-off-Wert: $\geq 140/90$ mmHg

* abweichend beim Monitoring: bei orthostatischer Hypotonie im Stehen

Die Tabelle 4 wurden evidenzbasiert erstellt.

Tabelle 5: Hinweise für die hypertoniespezifische Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnese	
Aktuelle Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kopfschmerz ▪ Schwindel, Synkopen ▪ kognitive Einschränkungen ▪ Visusminderung ▪ Ruhe- oder Belastungsdyspnoe ▪ Angina pectoris ▪ Palpitationen oder Tachykardie ▪ Claudicatio intermittens, kalte oder nekrotische Gliedmaßen ▪ Ödeme ▪ sensorische oder motorische Defizite ▪ auffälliger Urin (Hämaturie, schäumender Urin, Nykturie) ▪ Männer: erektile Dysfunktion
Eigen- und Familien-Anamnese (inkl. familiärer Häufungen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkte, Herzinsuffizienz, Interventionen an den Gefäßen, inkl. der Karotiden oder der Koronararterien) ▪ Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke ▪ Demenz ▪ Diabetes mellitus ▪ Dyslipidämie ▪ Nierenerkrankung ▪ obstruktives Schlafapnoe-Syndrom ▪ posttraumatische Belastungsstörung ▪ Frauen: Bluthochdruck während stattgehabter Schwangerschaften
Medikamenten-anamnese	<ul style="list-style-type: none"> ▪ antihypertensive Medikation aktuell und in der Vergangenheit (inkl. Wirksamkeit und Verträglichkeit) ▪ Medikamente, die mit einer Erhöhung des Blutdrucks einhergehen können (z. B. Analgetika, orale Kontrazeptiva, Immunsuppressiva, Antidepressiva, systemische Kortikosteroide) ▪ Unverträglichkeiten gegen Medikamente ▪ Non-Adhärenz
Lebens-stilanamnese	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trinkmenge ▪ Essverhalten, inkl. Salz-, Lakritz- oder Kaffeekonsum ▪ Nahrungsergänzungsmittel, insbesondere Fitness- oder Diät-Produkte ▪ Raucherstatus, Alkoholkonsum, Drogenkonsum ▪ körperliche Aktivität, Sport ▪ Schlafstörungen, Schnarchen ▪ aufgehobener Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks (Hinweis auf eine renale Erkrankung) ▪ Stress bzw. Stressoren
Schwerpunkte der körperlichen Untersuchung	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Größe, Gewicht, BMI, ggf. Taillen- und Hüftumfang ▪ Ggf. Auskultation von Herz und Karotiden ▪ Inspektion und Palpation der unteren Extremität (insb. im Hinblick auf Ödeme oder Stauungszeichen) ▪ Palpation der peripheren Arterien ▪ Orientierende neurologische Untersuchung, ggf. mit Beurteilung des kognitiven Status 	

Die Tabelle 5 wurden konsensbasiert erstellt.

Rationale

Die Identifizierung von Personen mit Hypertonie kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Die Leitliniengruppe beschreibt im Algorithmus konsensbasiert den Eingang zur Diagnostik der Hypertonie, wobei Hinweise aus vorangegangenen Untersuchungen, (kardiovaskuläre) Risikofaktoren sowie konkrete Symptome bzw. Verdachtsmomente eine Rolle spielen (siehe Tabelle 3, Tabelle 5).

Für die Genauigkeit der unterschiedlichen Messverfahren des Blutdrucks (siehe Tabelle 4) existiert Evidenz (moderate bis sehr geringe Evidenzqualität), bei der Limitationen zu beachten sind (unter anderem fehlende Präzision und Heterogenität bei den Einschlusskriterien sowie der Umsetzungen der Messverfahren).

Bestätigt sich die arterielle Hypertonie nach der Blutdruckmessung, empfiehlt die Leitliniengruppe die hypertonie-spezifische Anamnese, körperliche Untersuchung (Tabelle 5) und Labordiagnostik (Empfehlung 3-4, konsensbasiert) mit dem Ziel, die Therapie angemessen planen zu können.

Zum Ausschluss bzw. zur rechtzeitigen Identifikation von (kardiovaskulären) Folgeerkrankungen empfiehlt die Leitliniengruppe die Basisdiagnostik von Endorganschäden (Empfehlung 3-5, evidenzbasiert, teilweise indirekte Verwendung) sowie nur bei fortbestehendem Verdacht eine erweiterte Diagnostik – wobei die erweiterte Diagnostik von Endorganschäden nicht primärer Bestandteil der NVL Hypertonie ist.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Abläufe zur Diagnostik der Hypertonie beruhen auf den Ergebnissen systematischer Recherchen sowie der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass die Hypertonie bei vielen Betroffenen zu spät identifiziert wird. Gleichzeitig erachtet sie es als wichtig, eine mögliche Diagnose ausreichend abzusichern, um Fehldiagnosen zu vermeiden. Die Evidenz für die einzelnen Maßnahmen ist in den entsprechenden Kapiteln dargestellt.

Evidenzbeschreibung und Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die Auswahl der in Abbildung 1 aufgeführten Konstellationen erfolgt konsensbasiert. Die Grundlage bildet die gute klinische Praxis. Prinzipiell sieht die Leitliniengruppe zwei Gruppen von Personen, bei denen eine Hypertonie-Diagnostik indiziert ist: Solche mit konkreten Hinweisen auf eine vorliegende Hypertonie (Symptome oder Ergebnis einer Zufallsmessung) und solche, die Risikofaktoren entweder für eine Hypertonie oder für das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse aufweisen, bei denen aber derzeit noch kein konkreter Verdacht für eine Hypertonie vorliegt.

Bei den Risikofaktoren (Tabelle 3) unterscheidet die Leitliniengruppe dabei in durch das Verhalten beeinflussbare (z. B. den Lebensstil betreffend, wie die körperliche Aktivität oder Stressoren, wie Lärmbelastung, familiäre oder Arbeitsplatzkonflikte bzw. Belastungen) und nicht bzw. bedingt beeinflussbare Faktoren – wie die Hyperlipidämie. Weiterführende Informationen bietet u. a. die europäische Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen [15].

In einer ersten Blutdruckmessung (siehe Abbildung 1) wird geprüft, ob eine Blutdruckdifferenz zwischen den Armen der Betroffenen vorliegt, um künftig an dem Arm mit dem höheren Wert zu messen. Eine Zufallsmessung kann zudem beispielsweise in der Apotheke oder im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung auffällige Werte erbracht haben. Bei unauffälliger Praxisblutdruckmessung ergeben sich für Menschen ohne konkreten Verdacht auf Hypertonie keine weiteren diagnostischen Konsequenzen.

Die Formulierung der Cut-off-Werte in Tabelle 4 basiert auf den in der systematischen Übersichtsarbeit [16] identifizierten Studien, deren Inhalte in den jeweiligen Kapiteln dargestellt sind, sowie auf der klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe. Die Hinweise zur Anwendung der Messverfahren erfolgen konsensbasiert. Zudem wurden internationale Leitlinien orientierend herangezogen [9,14].

In Messungen, die beobachtet bzw. nicht durch Erkrankten selbst durchgeführt werden, toleriert die Leitliniengruppe höhere Grenzwerte, da hier erfahrungsgemäß von einer ungewohnten bzw. aufregenden Situation ausgegangen werden kann, die sich ggf. auf die Blutdruckwerte auswirkt.

Praxisblutdruckmessungen: Die Anzahl der Praxisblutdruckmessungen richtet sich unter anderem nach der Umsetzbarkeit und den Vorbedingungen (z. B. der Anwendung eines anderen Messverfahrens) sowie den individuellen Risikofaktoren. Prinzipiell sieht die Leitliniengruppe mindestens die Zweifachmessung zur Diagnosesicherung pathologischer/hochnormaler Werte als wichtig an. In Tabelle 4 sind zwei Varianten der Praxisblutdruckmessung dargestellt, die diese Absicherung beinhalten. Ideal ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe die dargestellte Variante 1 (Tabelle 4), die auch in vielen identifizierten Studien Anwendung findet. Da diese aber im Praxisalltag, insbesondere aus Zeitgründen, nicht immer umsetzbar ist, stellt sie mit Variante 2 eine Minimalanforderung auf, der

zwei Überlegungen zugrunde liegen: Mit der zweimaligen Messung wird die Anforderung eingehalten, pathologische Werte vor Diagnostik abzusichern. Bei nicht pathologischen Werten wird eine Einmalmessung und eine damit verbundene Unsicherheit akzeptiert, hier auch im Kontext ggf. individuell zu prüfender Kontrolltermine. Zufallsmessungen können nach den Diskussionen der Leitliniengruppe auch in der Apotheke auftreten, wobei hier ein Sicherheitsfenster für den Blutdruck gesehen wird (s. a. Empfehlung 5-2), weshalb auch bei geringeren Blutdruckwerten eine Praxisblutdruckmessung zum Einsatz kommen kann (s.a. hochnormale Blutdruckwerte nach der Leitlinie „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension“ [9]).

Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Wie messe ich meinen Blutdruck richtig?"
- Patientenblatt "Wie kommt es zu Gefäßschäden und Folgeerkrankungen?"

(siehe Patientenblätter)

3.1.1 Praxisblutdruckmessung

Rationale

Aufgrund der in der systematischen Übersichtsarbeit [16] errechneten Werte für die diagnostische Genauigkeit der Praxisblutdruckmessung sieht die Leitliniengruppe hierin die Möglichkeit der Ersteinschätzung bezüglich Vorliegen einer Hypertonie. Die Ergebnisse sind zumeist aus Beobachtungsstudien generiert und weisen eine geringe bzw. sehr geringe Evidenzqualität auf. Für die Praxisblutdruckmessung spricht die praktische Umsetzbarkeit der Messung; daher sieht die Leitliniengruppe in der Praxisblutdruckmessung den ersten Schritt der mehrstufigen Bestätigungsdiagnostik.

Evidenzbasis

Die Empfehlung der Leitliniengruppe, bei Personen mit o. g. Symptom- oder Risikokonstellation zunächst eine Praxisblutdruckmessung durchzuführen (siehe Abbildung 1) basiert auf den systematischen Übersichtsarbeiten aus der strukturierten Recherche und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit [16] identifiziert, die die diagnostische Genauigkeit der Praxisblutdruckmessung bei Erwachsenen untersuchte, bei denen ein Verdacht auf eine Hypertonie bestand. Es wurden 4 Primärstudien identifiziert. [16]

Die Durchführungen der Praxisblutdruckmessung unterschied sich in den von der systematischen Übersichtsarbeit [16] identifizierten Primärstudien. In keiner Studie wurde nur ein einzelner Messwert für die Beurteilung des Ergebnisses herangezogen [16].

Die gepoolte Betrachtung von 3 Studien (n= 1 250) ergab bei einer diagnostischen Grenze von $\geq 140/90$ mmHg eine Spezifität von 76% (95% KI 20; 98) und eine Sensitivität von 81% (95% KI 47; 95) für die Praxisblutdruckmessung gegenüber dem Referenztest der ambulanten 24h-Blutdruckmessung (ABPM) (Evidenzqualität sehr gering) [16].

Die Autor*innen des systematischen Reviews [16] identifizierten eine weitere Primärstudie mit 340 Teilnehmer*innen. Hier wurde die diagnostische Genauigkeit der Praxisblutdruckmessung über einen Zeitraum von 3 Tagen im Vergleich zur ABPM evaluiert (diagnostischen Grenze $\geq 140/90$ mmHg). Für den Mittelwert aus der 2. und 3. Praxismessung errechnete sich eine Sensitivität von 41,4% (95% KI 33,7; 49,4) und eine Spezifität von 89,3% (95% KI 83,8; 93,4) gegenüber der ABPM. Für den Mittelwert aus der 2. und 6. Messung errechnete sich eine Sensitivität von 61,1% (95% KI 53,1; 68,7) und eine Spezifität von 78,7% (95% KI 71,9; 84,4) gegenüber der ABPM (Evidenzqualität jeweils gering). [16]

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Nach Sichtung internationaler Leitlinien [9,14] empfiehlt die Leitliniengruppe für Variante 1 in der praktischen Umsetzung, den Mittelwert der 2. und 3. Blutdruckmessung heranzuziehen, wobei die Umsetzbarkeit sowie die klinische Situation der Patient*innen zu beachten ist (siehe auch Tabelle 4).

Die sich aus dem Ergebnis der Praxisblutdruckmessung ergebende Konsequenz hängt von der Ausgangssituation der Erkrankten ab:

Stellen sich Personen mit Symptomen einer Hypertonie oder sogar mit bereits etablierten Endorganschäden vor, so empfiehlt die Leitliniengruppe unabhängig von dem Ergebnis einer Praxisblutdruckmessung eine 2. Blutdruckmessung vorzunehmen. Ziel ist es vor allem, falsch negative Befunde zu identifizieren.

Bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Risikofaktoren für eine Hypertonie, die jedoch bisher keine erhöhten Blutdruckwerte oder Symptome aufwiesen sowie mit erhöhten Blutdruckwerten in einer vorangegangenen Zufallsmessung erfolgt die Praxisblutdruckmessung eher unter einem präventiven Gesichtspunkt. Ergeben sich hier Blutdruckwerte von < 140/90 mmHG genügt aus Sicht der Leitliniengruppe eine Kontrolle des Blutdruckes nach einem Jahr.

Für die Bestätigung der Diagnose Hypertonie siehe Kapitel 3.1.2 Zweite Blutdruckmessung.

3.1.2 Zweite Blutdruckmessung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
3-2 evidenzbasiert	
a) Besteht bei Patient*innen nach der Praxisblutdruckmessung weiterhin der Verdacht auf eine Hypertonie (siehe Abbildung 1), soll eine ambulante 24h-Blutdruckmessung empfohlen werden.	↑↑
b) Ist eine 24h-Blutdruckmessung nicht verfügbar oder wird sie von Patient*innen nicht akzeptiert, sollte eine Heimblutdruckmessung erfolgen, mit einem validierten Gerät, in das die Patient*innen eingewiesen wurden.	↑
c) Sind eine 24h-Blutdruckmessung und eine Heimblutdruckmessung nicht verfügbar oder werden sie von Patient*innen nicht akzeptiert, sollte eine erneute Praxisblutdruckmessung nach 3 bis 4 Wochen erfolgen.	↑
3-3 konsensbasiert	
Die erneute Praxisblutdruckmessung nach 3 bis 4 Wochen sollte nicht als alleiniges Messverfahren zum Ausschluss der Diagnose Hypertonie herangezogen werden.	↓

Rationale

In der systematisch identifizierten Evidenz wird die ABPM durchgehend als Referenztest eingesetzt. Sie erfasst die Blutdruckwerte tags- und nachtsüber. Daher wird sie von der Leitliniengruppe mit einem starken Empfehlungsgrad empfohlen. Weißkittel- und maskierte Hypertonie können aus Sicht der Leitliniengruppe durch die ABPM sicherer erfasst werden als durch die anderen diagnostischen Verfahren.

Bei fehlender Verfügbarkeit oder Adhärenz gegenüber der ABPM stellt die HBPM eine Alternative dar. Die diagnostische Genauigkeit der HBPM (Grenzwert von 135/85 mmHG) gegenüber der ABPM wird von der Leitliniengruppe bei geringer Evidenzqualität als ausreichend eingeschätzt, um sie als erste Alternative zu empfehlen, wenn eine ABPM nicht möglich ist. Da die nächtlichen Blutdruckwerte nicht erfasst werden und betroffene Personen ein Gerät auf eigene Kosten erwerben müssen, wird die HBPM mit einem abgeschwächten Empfehlungsgrad empfohlen.

Kommen die beiden vorgenannten Messverfahren für die zweite Blutdruckmessung nicht in Betracht, so schätzt die Leitliniengruppe die diagnostische Genauigkeit einer erneuten Praxisblutdruckmessung nach 3 bis 4 Wochen bei sehr geringer Evidenzqualität als dennoch ausreichend ein, um eine Hypertonie zu bestätigen. Insbesondere, da in der definierten Situation Alternativen nicht zur Verfügung stehen. Sie reicht jedoch nach Einschätzung der Leitliniengruppe nicht aus, um eine Hypertonie sicher auszuschließen. Daher formuliert sie die abgeschwächte Empfehlung 3-2c.

Aus diesem Grund spricht sich die Leitliniengruppe in Empfehlung 3-3 mit abgeschwächtem Empfehlungsgrad konsensbasiert dagegen aus, eine erneute Praxisblutdruckmessung nach 3-4 Wochen als Ausschlussdiagnostik für die Hypertonie zu verwenden. Je nach Risikostatus bzw. Ausgangskonstellation haben Betroffene an diesem Punkt des diagnostischen Algorithmus bereits wiederholt pathologische Blutdruckwerte in der Praxismessung gezeigt, sodass ein einmaliger unauffälliger Wert nicht zum Ausschluss genügt.

Evidenzbasis

Die Empfehlungen beruhen auf den Ergebnissen einer in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeit [16] und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Evidenzbeschreibung

Die diagnostische Genauigkeit der Heimblutdruckmessung (HBMP) wurde im Vergleich zum Referenztest (ABPM) bei Erwachsenen in der systematischen Übersichtsarbeit von NICE untersucht [16]. Vier der 5 identifizierten Beobachtungsstudien (n = 963) untersuchten die diagnostische Genauigkeit bei einer Grenze von $\geq 135/85$ mmHg. In der gepoolten Analyse ergaben sich eine Sensitivität von 90% (95% KI 68; 98) und eine Spezifität von 84% (95% KI 53; 96) (Evidenzqualität sehr gering). [16]

Eine Beobachtungsstudie mit 340 Teilnehmenden untersuchte ebenfalls die Grenze von $\geq 135/85$ mmHg, konnte wegen der fehlenden Vier-Felder-Tafel jedoch nicht in die Metaanalyse einbezogen werden. Hier ergaben sich eine Spezifität von 62,4% (95% KI 54,8; 69,5) und eine Sensitivität von 84% (95% KI 77,4; 89,2) (Evidenzqualität gering). [16]

Die Evaluation der diagnostischen Grenze von $\geq 130/85$ mmHg in der HBMP erbrachte in einer Beobachtungsstudie mit 203 Teilnehmenden eine Spezifität von 81% (95% KI 74; 85) und eine Sensitivität von 71% (95% KI 56; 83) [16]. Die gleiche Studie untersuchte auch den Grenzwert von $\geq 130/80$ mmHg, woraus sich eine Spezifität von 90% (95% KI 85; 94) und eine Sensitivität von 63% (95% KI 48; 76) errechneten (Evidenzqualität jeweils sehr gering). [16]

Darüber hinaus wurde in der systematischen Übersichtsarbeit eine randomisiert kontrollierte Studien im Cross-over-Design identifiziert, die eine Handgelenksmanschette nutzte und für die Grenze von $\geq 135/85$ mmHg eine Spezifität von 70% (95% KI 45; 84) und eine Sensitivität von 100% (95% KI 82; 100) ergab (Evidenzqualität moderat) [16].

Die identifizierte Evidenz zur diagnostischen Genauigkeit der Praxisblutdruckmessung im Vergleich zur ABPM ist im Kapitel 3.1.1 Praxisblutdruckmessung dargestellt.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die ambulante 24h-Blutdruckmessung (ABPM) stellt aus Sicht der Arbeitsgruppe den Goldstandard der nicht invasiven Diagnostik der Hypertonie dar. Sie erfasst die Werte tags und nachts und ermöglicht einen Überblick über die Blutdruckwerte in Abhängigkeit der Tätigkeiten der Patient*innen, wobei Besonderheiten zu beachten sind - z. B. Arbeitsbedingungen im Schichtdienst. Insbesondere bei Verdacht auf nächtliche Blutdruckspitzen ist die Anwendung des Verfahrens wichtig.

Bei Adhärenzproblemen gegenüber der ABPM stellt die HBPM eine Alternative dar. HBPM-Geräte sind allerdings erst dann verordnungsfähig, nachdem die Diagnose Hypertonie gestellt wurde. Leihgeräte in Arztpraxen oder Apotheken sind nach Kenntnis der Leitliniengruppe nicht üblich. Betroffene müssten sich die Geräte daher entweder selbst zulegen oder bei An- oder Zugehörigen leihen. Eine Beurteilung der nächtlichen Blutdruckwerte ist nicht möglich.

Eine erneute Praxismessung nach einem Zeitintervall von 3 bis 4 Wochen wird von der Leitliniengruppe dann als angemessen erachtet, wenn keine der beiden o. g. Methoden Anwendung finden kann. Sie gibt eine Momentaufnahme wieder und lässt keine Rückschlüsse auf Blutdruckschwankungen zu.

Weitere Hinweise für die Durchführung der einzelnen Messverfahren und die Cut-off-Werte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Weißkittelhypertonie

Sind Blutdruckwerte nur bei beobachteten Messungen erhöht, deutet dies auf eine Weißkittelhypertonie hin. Eine erste Orientierung ermöglicht eine unbeobachtete Praxismessung. Zur genauen Diagnostik verweist die Leitliniengruppe auf die Empfehlung 3-2b und 3-2c sowie die Tabelle 4.

Maskierte Hypertonie

Im klinischen Alltag ergeben sich Hinweise auf eine maskierte Hypertonie, wenn Personen von hohen Blutdruckwerten in der Anamnese berichten, die sich in der Praxisblutdruckmessung nicht abbilden. Ebenfalls hinweisgebend sind häufig wechselnde Blutdruckwerte oder der Umstand, dass bereits Endorganschäden vorliegen, ohne dass bisher eine Hypertonie diagnostiziert werden konnte.

Weiterführende Informationen

Validierte Blutdruckmessgeräte

Die Leitliniengruppe sieht eine Beratung zu validierten Blutdruckmessgeräten sowie die Anleitung zur sachgerechten Nutzung des Gerätes, z. B. in der Apotheke, als nützlich für die Patient*innen an.

Blutdruckmessgeräte sind Medizinprodukte, die am/im Körper wirken, ohne dabei zum Beispiel in den Stoffwechsel des Menschen einzugreifen. Sie werden in Deutschland in unterschiedliche Risikoklassen eingeordnet, je nachdem, ob sie außen auf der Haut oder im Körper Anwendung finden, wie lange die am/im Körper verbleiben und ob sie bspw. mit Strom betrieben werden.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) benennt dabei ein sogenanntes Konformitätsbewertungsverfahren, welches durchlaufen werden muss, bevor ein Medizinprodukt auf den Markt gelangen kann. Dieses Verfahren ähnelt einer Zulassung, wobei der Hersteller nachweisen muss, dass sein Produkt sicher ist und die beschriebenen technischen und medizinischen Leistungen auch so erfüllt werden. Nach erfolgreich abgeschlossenem Konformitätsbewertungsverfahren, kann der Hersteller das CE-Kennzeichen auf das Produkt aufbringen und es somit in der gesamten europäischen Union (EU) auf den Markt bringen.

Validierungsverfahren können ebenso von den Herstellern ausgewiesen werden, wobei es unterschiedliche nationale oder internationale Institutionen zur Durchführung gibt. Beispielsweise die Deutsche Hochdruckliga prüft die Messgenauigkeit von Blutdruckmessgeräten im Auftrag der Gerätehersteller, verleiht diesen ein zusätzliches Prüfsiegel und listet die Geräte mit Prüfsiegel (www.hochdruckliga.de/betroffene/blutdruckmessgeraete).

Weitere Informationen geben Apotheken und Sanitätshäuser.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Wie messe ich meinen Blutdruck richtig?" (siehe Patientenblätter)

3.1.3 Anamnese und körperliche Untersuchung

Rationale

Neben der Evaluierung der aktuellen Symptomatik können sich aus den empfohlenen Erhebungen Hinweise auf die Ursachen der Hypertonie ergeben. Darüber hinaus können Folgeerkrankungen oder Endorganschäden bzw. Risikofaktoren für solche identifiziert werden. Dies trägt dazu bei, das weitere Vorgehen individuell zu planen.

Evidenzbasis

Die hypertoniespezifische Anamnese und körperliche Untersuchung (siehe Tabelle 5) wurden konsensbasiert auf Basis der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe zusammengestellt.

3.1.4 Labordiagnostik

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>3-4 konsensbasiert</p> <p>Allen Personen mit bestätigter Diagnose Hypertonie soll die Bestimmung folgender Parameter empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Natrium, ▪ Kalium, ▪ eGFR (Serumkreatinin), ▪ Lipidstatus, ▪ Nüchternplasmaglukose oder HbA1c, ▪ Urinstatus (z. B. mittels Urinstreifentest). 	

Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine Empfehlung mit starkem Empfehlungsgrad aus, da die Bestimmung der Parameter der Identifikation von Sicherheitsaspekten vor der Wirkstoffauswahl für die medikamentöse Therapie dient. Zudem können sich durch die erhobenen Parameter Hinweise auf relevante Komorbiditäten oder Ursachen der Hypertonie ergeben, die Konsequenzen auf die Therapieplanung haben können.

Evidenzbasis

Die Empfehlung wurde konsensbasiert ausgesprochen und beruht auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Ergänzend diskutiert wurden die Inhalte/Evidenz der Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [15].

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Durch die Erfassung des Lipidstatus (Gesamtcholesterin und Differenzierung nach Lipoprotein hoher Dichte (High-density Lipoprotein (HDL)) sowie geringer Dichte (Low-density Lipoprotein (LDL)), ggf. Triglyceride) und der Nüchternplasmaglukose bzw. des HbA1c lassen sich Hinweise auf Komorbiditäten identifizieren, die neben der Hypertonie weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Gesamtprognose beeinflussen bilden können.

Die Prüfung von Natrium, Kalium und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) - als Abschätzung der Kreatinin-Clearance (z. B. mit der CKD-EPI-Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (siehe auch [15]) - ermöglicht, die Wirkstoffauswahl der medikamentösen Therapie individuell anzupassen (siehe Abbildung 5).

Der Urinstatus z. B. mittels eines Urinstreifentestes ermöglicht die Identifikation einer Nierenerkrankung mit Proteinurie oder Hämaturie als potenzielle Ursachen der Hypertonie.

Weiterführende Informationen

Im Rahmen der Basisdiagnostik von Endorganschäden oder zur Identifikation von Hinweisen für eine sekundäre Hypertonie sind im weiteren diagnostischen Ablauf weitere laborchemische Untersuchungen möglich.

Die Leitliniengruppe verweist zur weiteren Diagnostik auch auf die NVL Typ-2-Diabetes (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-001.html), die S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-024.html) und die S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-048.html).

3.1.5 Basisdiagnostik von Endorganschäden

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>3-5 evidenzbasiert</p> <p>Allen Personen mit bestätigter Diagnose Hypertonie soll zur Identifikation von Endorganschäden die Durchführung folgender Basismaßnahmen empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ruhe-EKG mit zwölf Ableitungen, ▪ Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) im (Spontan-) Urin. 	

Rationale

Ziel der in der Empfehlung aufgeführten Untersuchungen ist es, Personen zu identifizieren, die durch die Hypertonie bereits kardiovaskuläre Folgeschäden aufweisen.

Ruhe-EKG: Die Sensitivität der untersuchten Scores des Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen zur Identifikation einer linksventrikulären Hypertrophie wird von der Leitliniengruppe bei eingeschränkter Präzision und inkonsistenter Studienlage als sehr gering eingestuft. Es können sich daraus allenfalls Hinweis auf die Notwendigkeit einer weiteren echokardiografischen Diagnostik ergeben. Für die Spezifität haben sich teilweise hohe Werte ergeben. Da aber auch hier die Ergebnisse der Einzelstudien inkonsistent sind, hält die Leitliniengruppe den sicheren Ausschluss einer linksventrikulären Hypertrophie allein mittels EKG nicht für möglich. Dennoch sieht die Leitliniengruppe für das Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen einen hohen Stellenwert in der Basisdiagnostik von Endorganschäden, da es Hinweise auf kardiovaskuläre Durchblutungsstörungen oder Herzrhythmusstörungen liefern kann. Da gleichzeitig relevante Schäden durch die nicht-invasive Untersuchung nicht plausibel sind, wird sie mit einem starken Empfehlungsgrad empfohlen, idealerweise mittels einer automatisierten Auswertung neben einer visuellen Beurteilung, falls dies möglich ist.

ACR: Die Leitliniengruppe schätzt die identifizierte prognostische Evidenz zur Assoziation zwischen der Mikroalbuminurie und kardiovaskulären Endpunkten als belastbar genug ein, um die Diagnostik mittels Album-Kreatinin-Ratio (ACR) im Labor zu empfehlen. Hierin sieht sie die Möglichkeit, eine Endotheldysfunktion zu identifizieren, die Auswirkungen auf alle Gefäße haben kann und gegebenenfalls ein engmaschigeres Monitoring der Betroffenen erforderlich macht. Sie weist darauf hin, dass die laborchemische Bestimmung der ACR weniger Einflüssen (z. B. vorheriger Trinkmenge) unterliegt, als dass dies bei der Erfassung der Mikroalbuminurie mittels Indikator-Streifen-test der Fall wäre. Sie sieht kein Schadenspotential in der Bestimmung. Daher wird auch die ACR-Bestimmung mit starkem Empfehlungsgrad versehen.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Wie kommt es zu Gefäßschäden und Folgeerkrankungen?" (siehe Patientenblätter)

3.1.5.1 Ruhe-EKG mit zwölf Ableitungen

Evidenzbasis

In einer systematischen Recherche wurde die diagnostische Genauigkeit des Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen zur Identifikation einer linksventrikulären Hypertrophie untersucht. Es wurden sechs Primärstudien identifiziert [17–22].

Evidenzbeschreibung

In den identifizierten Beobachtungsstudien wurden teilweise diverse Scores des Ruhe-EKG evaluiert. Die Leitliniengruppe entschied sich daher, ausgewählte Scores entsprechend der klinischen Relevanz genauer zu betrachten. Dazu zählten aus ihrer Sicht der Cornell-Voltage-Index sowie der Sokolow-Lyon-Index.

Fünf der sechs identifizierten Beobachtungsstudien nutzten die transthorakale Echokardiographie als Referenztest [17,18,20–22]. In einer Studie wurde als Referenz die Computertomographie angewandt [19].

Die Ergebnisse für die diagnostische Genauigkeit der einzelnen Scores unterschieden sich in den 6 Studien und wurden in den Evidenztabelle des Leitlinienreports ausführlich dargestellt [8].

Zusammenfassend lässt sich berichten, dass für den Sokolow-Lyon-Index die Sensitivität zwischen 14% [18] und 63,8% [17] und die Spezifität zwischen 59% [17] und 98% [18] variierten.

Für den Cornell-Voltage-Index variierten die Sensitivität zwischen 9% [19] und 25,4% [20] und die Spezifität zwischen 50% [20] und 98,8% [19].

3.1.5.2 Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR)

Evidenzbasis

Zur Frage, ob mit der Bestimmung der ACR Personen identifiziert werden können, die im Krankheitsverlauf ein höheres Risiko haben, Endorganschäden zu erleiden, wurde eine systematische Recherche durchgeführt. Es wurden eine systematische Übersichtsarbeit [23] und drei Metaanalysen von Individualdaten des „chronic kidney disease prognosis consortium“ identifiziert [24–26].

Evidenzbeschreibung

Ob die Proteinurie einen Prädiktor für das Auftreten eines Schlaganfalles darstellt, untersuchten Kelly et al. [23] in einer systematischen Übersichtsarbeit, in die sie 6 RCTs und 32 Kohortenstudien einschlossen (n= 1 735 390). Die betrachteten Populationen waren hinsichtlich des Erkrankungsprofils gemischt. 36,8% der eingeschlossenen Studien berichteten eine Prävalenz des Diabetes von $\geq 30\%$. 31,6 % der Studien hatten eine Prävalenz der Hypertonie von $\geq 75\%$. In einer für kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustierten Analyse war die Proteinurie mit einem erhöhten relativen Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls assoziiert (RR 1,72 (95% KI 1,51; 1,95), $I^2= 77,3\%$, 24 Studien, n=1 726 550). In einer adjustierten Analyse zu der Ausprägung der Albuminurie ergab sich eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer Mikroalbuminurie und einem erhöhten relativen Risiko für einen Schlaganfall (RR 1,66 (95% KI 1,28; 2,16), $I^2= 94,0\%$, 18 Studien, n= 1 185 152). Subgruppenanalysen erbrachten Hinweise, dass das relative Risiko für einen Schlaganfall bei Vorhandensein einer Proteinurie unabhängig von der Prävalenz der Hypertonie in der Studienpopulation erhöht war (Prävalenz $<25\%$: RR 1,80 (95% KI 1,25; 2,58), 4 Studien; Prävalenz $\geq 75\%$: RR 1,49 (95% KI 1,26; 1,76), 10 Studien). [23]

Die Auswahl der Kohorten für die Individualdatenmetaanalyse wurde in einer gesonderten Publikation [27] dargestellt. Neben der Recherche in einer Literaturlistenbank sichteten die Autor*innen auch Referenzlisten und kontaktierten weitere Autor*innen von Kohortenstudien. Das statistische Vorgehen wurde in den einzelnen Publikationen beschrieben. Als limitierend wird angesehen, dass keine Bewertung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Kohorten erfolgte. Für die Beantwortung der Fragestellungen der NVL Hypertonie werden nur die Auswertungen der „general“ und „high risk“, nicht jedoch der „chronic kidney disease population“ zitiert.

Die Assoziation zwischen einer erhöhten Albumin-Creatinin-Ratio (ACR) und dem Risiko für kardiovaskuläre oder Gesamtmortalität bei Patient*innen mit (n = 347 256) und ohne Hypertonie (n = 742 240) untersuchten Mahmoodi et al. anhand von 32 Kohorten der gemischten Population (general und high risk) [24]. Die ACR war in der untersuchten Population bei Personen mit und ohne Hypertonie mit einem höheren Risiko für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität assoziiert. Bei Personen mit einer ACR unter 100 mg/g war das Mortalitätsrisiko derjenigen mit Hypertonie höher als das derer ohne Hypertonie. [24]

Die Assoziation zwischen einer Albuminurie und dem Risiko für Gesamt- bzw. kardiovaskuläre Mortalität untersuchten van der Velde [25] in einer Hochrisikopopulation anhand von 10 Kohorten. In 6 Kohorten (n = 117 500) erfolgte die Messung mittels ACR in 4 mittels Streifentest (n = 149 475). Hochrisiko war definiert als Vorhandensein von Hypertonie, Diabetes oder kardiovaskulären Erkrankungen. Der gewichtete Mittelwert betrug in der ACR-Kohorte 49,3% und in der Streifentest-Kohorte 58,8%. In den ACR-Kohorten war der mittlere Anteil von Patient*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen höher als in den Streifentest-Kohorten (32,7% vs. 15,3%). Je stärker ausgeprägt die Albuminurie war, desto höher war das assoziierte relative Risiko für die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität. Die aus den Auswertungen der Individualdaten errechneten Informationen zur Gesamtmortalität waren für beide Messverfahren ähnlich. [25]

Den Einfluss des Alters auf die Assoziation einer Albuminurie zur Mortalität untersuchten Hallan et al. [26]. Eingeschlossen wurden 26 General- und 8 High-Risk-Kohorten. Der mittlere Anteil der Menschen mit einer Hypertonie, mit einem Diabetes oder mit kardiovaskulären Erkrankungen war in allen Altersgruppen jeweils in der High-Risk-Kohorte höher als in der General-Risk-Kohorte. In beiden Kohorten war ein höheres Alter mit einer erhöhten Prävalenz der Albuminurie assoziiert. Das Mortalitätsrisiko war bei einer erhöhten Albuminurie in jeder Alterskategorie erhöht. Das relative Mortalitätsrisiko bei einer erhöhten Albuminausscheidung sank leicht mit zunehmendem Alter (HRs der Gesamtmortalität bei ACR 300 vs. 10 mg/ g: 2,53 (95% KI 2,13–3,03) bei 18–54-Jährigen, 2,30 (1,84–2,88) bei 55–64-Jährigen, 2,10 (1,83–2,44) bei 65–74-Jährigen und 1,73 (1,45–2,05) bei >75-Jährigen. Das absolute Risiko war hingegen in den höheren Altersgruppen erhöht: (Übersterblichkeit/ 1000 Personen-Jahre bei ACR

300 mg/g vs. 10 mg/g nach Altersgruppen: 7,5 (95% KI, 4,3; 11,9) bei 18–54-Jährigen, 12,2 (7,9; 17,6) bei 55–64-Jährigen, 22,7 (15,3; 31,6) bei 65–74-Jährigen und 34,3 (19,5; 52,4) bei >75-Jährigen). [26]

3.1.6 Erweiterte Diagnostik von Endorganschäden

Aus Sicht der Leitliniengruppe sind die Inhalte der erweiterten Diagnostik sehr individuell und die Besonderheiten des diagnostischen Vorgehens zu speziell für die NVL Hypertonie. Die Indikationen zur erweiterten Diagnostik von Endorganschäden beschreibt sie auf Basis der klinischen Erfahrung:

- Verdachtsmomente in der Anamnese oder körperlichen Untersuchung,
- Auffällige Befunde bei der Basisdiagnostik von Endorganschäden,
- hohe Werte in kardiovaskulären Risikoscores (siehe S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-024.html)) oder relevante Komorbiditäten

3.2 Sekundäre Hypertonie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>3-6 konsensbasiert</p> <p>Ergibt sich bei Patient*innen der Verdacht auf eine sekundäre Hypertonie (siehe Tabelle 6), soll weitere Diagnostik erfolgen.</p>	

Tabelle 6: Mögliche klinische Hinweise für eine sekundäre Hypertonie

Verdachtsdiagnose	Klinische Hinweise
Phäochromozytom	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tachykardie, Schwitzen, Palpitationen ▪ Vorliegen eines Nebennieren-Tumors ▪ Positive Familienanamnese für ein Phäochromozytom ▪ Bei rascher Blutdruck-Eskalation < 40 Lebensjahr ▪ Therapierefraktäre Hypertonie
Hyperaldosteronismus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grad 2 (> 160/100mmHg), bei Personen < 60 Jahre, Grad 3 (≥ 180/110mmHg) oder therapierefraktäre Hypertonie ▪ Trotz ≥ 3 antihypertensiven Wirkstoffen nicht kontrollierte Hypertonie ▪ Spontane (oder Diuretika induzierte) Hypokaliämie ▪ Vorliegen eines Nebennieren-Tumors ▪ Positive Familienanamnese für einen primären Hyperaldosteronismus oder frühzeitig auftretende Hypertonie
Akromegalie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Veränderungen der Gesichtszüge ▪ Vergrößerung von Händen, Füßen und Schädel
Cushing-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hautveränderungen (Hautatrophie, Rubeosis, Plethora, Ekchymosen, livide Striae, Akne, Hautinfektionen) ▪ stammbetonte Fettgewebsverteilung und nuchales Fettpolster ▪ Facies lunata ▪ proximale Myopathie ▪ Zyklusstörungen/ Impotenz ▪ psychische Auffälligkeiten
Hyperthyreose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gewichtsabnahme ▪ Tachykardie ▪ Warme und feuchte Haut ▪ Unruhe, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit ▪ Tremor

Verdachtsdiagnose	Klinische Hinweise
Hypothyreose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gewichtszunahme ▪ Müdigkeit ▪ Obstipation ▪ Antriebsarmut, Depressivität ▪ Frieren
Renale Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapierefraktäre Hypertonie ▪ Schwere Hypertonie ($\geq 180/110$ mmHg) ▪ ausgeprägte hypertensive Endorganschäden ▪ Erstmanifestation Hypertonie $< 30.$ Lebensjahr ▪ Rasche Progression einer bekannten Hypertonie ▪ aufgehobener Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks ▪ Hämaturie oder Proteinurie
Schlafapnoe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lautes Schnarchen oder auffällige Atempausen ▪ Nicht erholsamer Schlaf, ungewolltes Einschlafen am Tag ▪ Verminderte Konzentrationsfähigkeit

Rationale

Die Leitliniengruppe erachtet es als wichtig, behandelbare Ursachen für eine sekundäre Hypertonie sicher zu diagnostizieren, um eine geeignete Therapie planen und nicht geeignete Maßnahmen vermeiden zu können. Insbesondere unter dem Aspekt der Schadensvermeidung spricht sie konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung wurde konsensbasiert ausgesprochen und beruht auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Einer sekundären Hypertonie liegen erfahrungsgemäß behandelbare Ursachen beziehungsweise Erkrankungen zugrunde, deren Therapie auch die Symptomatik der sekundären Hypertonie verbessert. Die Tabelle 6 spiegelt Informationen und klinische Hinweise wieder, die es den Behandelnden erleichtern, eine sekundäre Hypertonie zu identifizieren und die Betroffenen zu entsprechend qualifizierten Fachärzt*innen zu überweisen. Zum Umgang mit der weiteren Diagnostik und Therapie der Ursachen verweist die Leitliniengruppe auf die entsprechenden Leitlinien zur Grunderkrankung (www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html). Zur therapieresistenten Hypertonie siehe auch Kapitel 7.3 Medikamentöse Therapie der therapieresistenten Hypertonie.

4 Monitoring

4.1 Algorithmus zum Monitoring

Empfehlung	Empfehlungsgrad
4-1 evidenzbasiert Das Monitoring sollte entsprechend dem Algorithmus zum Monitoring (Abbildung 2 sowie Tabelle 7 und Tabelle 8) erfolgen.	↑

Abbildung 2: Algorithmus Monitoring

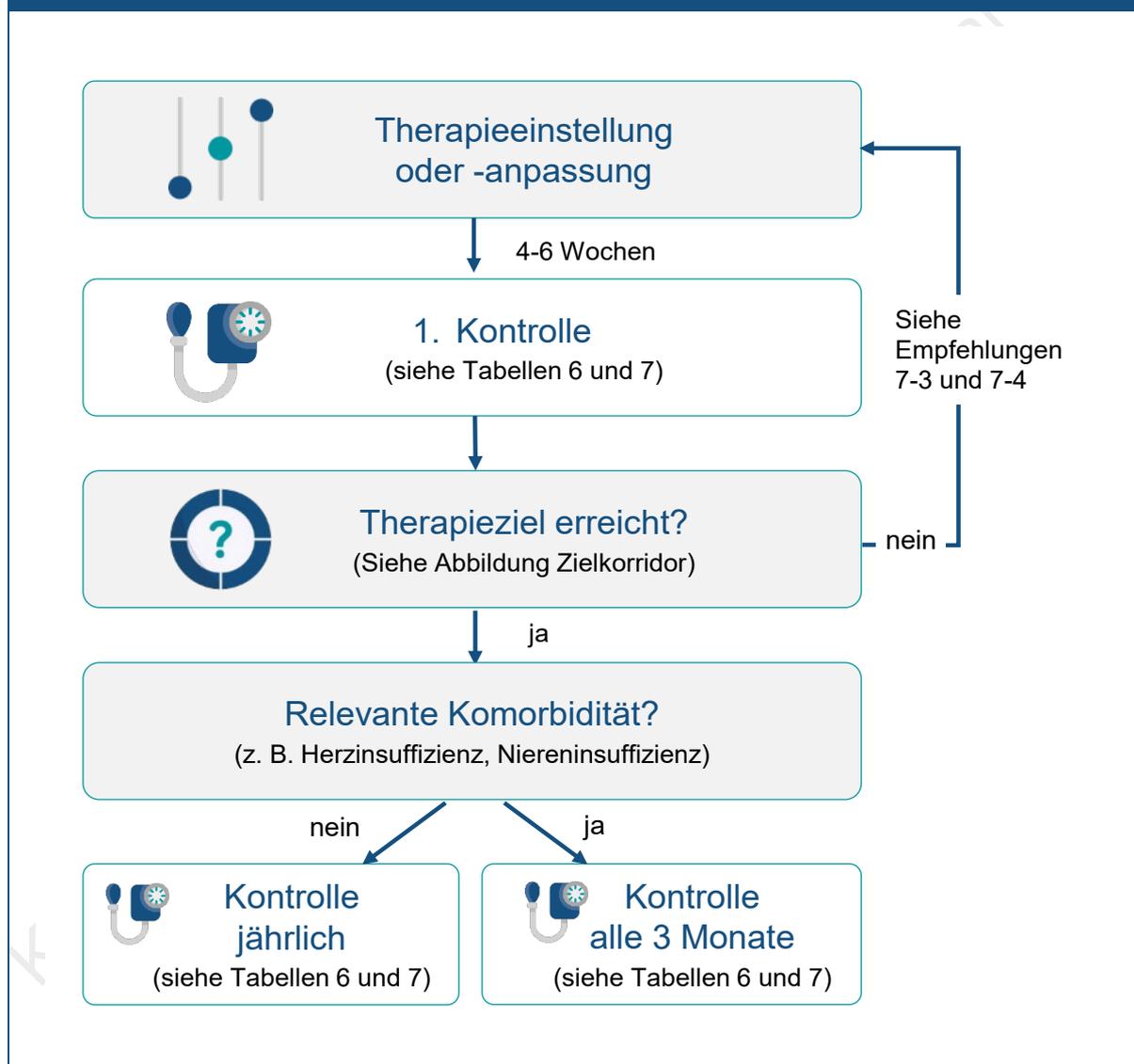


Tabelle 7: Parameter für das Monitoring

Parameter für das Monitoring
Bei allen Patient*innen und jedem Termin: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutdruck ▪ Pulsfrequenz
Abhängig von individuellen Faktoren (Medikation, Komorbidität, Therapiezieleerreichung): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Elektrolyte (Natrium, Kalium) ▪ eGFR (Serumkreatinin) ▪ Gewicht ▪ Verträglichkeit der Medikamente ▪ Adhärenz

Tabelle 8: Blutdruckmessung im Monitoring

Blutdruckmessung im Monitoring
Bevorzugt: <ol style="list-style-type: none"> 1. Heimblutdruckmessung (ab 7 Tage vor Kontrolltermin 2x morgens und 2x abends) 2. Praxisblutdruckmessung zur Bestätigung Nur wenn relevante Diskrepanz zwischen 1 und 2: Langzeitblutdruckmessung
Alternativen siehe Tabelle 4

Rationale

Die Qualität der identifizierten Evidenz zum Monitoring wird als gering bis sehr gering bewertet und ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe nur indirekt zur Begründung des Algorithmus geeignet.

Monitoringparameter: Obligat zu erhebende Parameter im Monitoring sind Blutdruck und Pulsfrequenz, da diese bei allen Erkrankten zur Therapiesteuerung unverzichtbar sind. In Abhängigkeit der individuellen Voraussetzungen (Komorbidität, bisheriger Therapieverlauf, weitere Kontextfaktoren – siehe Kapitel 5 Partizipative Entscheidungsfindung und Therapieplanung) können erfahrungsgemäß weitere Parameter sinnvoll sein (Tabelle 7). Arzneimittelnebenwirkungen regelmäßig zu erfassen, erachtet die Leitliniengruppe als wichtig, aber je nach individueller Konstellation (beispielsweise bei besonders ängstlichen Menschen) ggf. nicht bei jedem Kontakt. Bezüglich der im Monitoring zu erreichenden Zielwerte wird auf den Zielwertkorridor im Kapitel Therapieplanung verwiesen (siehe Empfehlung 5-2 ff).

Blutdruckmessung: Abweichend von der Primärdiagnostik empfiehlt die Leitliniengruppe bevorzugt die Heimblutdruckmessung und ergänzend die Kontrolle durch Praxisblutdruckmessung. Aus der identifizierten Evidenz (geringe bis sehr geringe Evidenzqualität) lässt sich keine Überlegenheit einer Methode ableiten, unter anderem auf Grund der Indirektheit in Bezug auf die Studienpopulationen, kleiner Studiengrößen (mangelnder Präzision) und damit möglicherweise nicht ausreichender Power zur Detektion statistisch signifikanter Ergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten oder Mortalität. Die Empfehlung beruht insbesondere auf praktischen Überlegungen wie der geringen Akzeptanz einer regelmäßigen Langzeitblutdruckmessung im Monitoring. Messalternativen können individuell infrage kommen (siehe Tabelle 4).

Monitoringintervalle: Die empfohlenen Intervalle beruhen auf klinischer Erfahrung und indirekt auf den in vielen Studien genutzten Monitoring-Schemata. Insbesondere nach Therapieinitiierung oder –anpassung erachtet die Leitliniengruppe eine Kontrolle nach vier bis sechs Wochen für wichtig, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu bemerken und bei unzureichendem Therapieerfolg ggf. nachjustieren zu können. Nach Therapiezieleerreichung wird entweder ein jährliches Monitoring oder je nach Komorbidität und begleitenden Faktoren (z. B. Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz) eine Kontrolle alle drei Monate als ausreichend erachtet (siehe Tabelle 7).

Da die Aussagesicherheit der Evidenz zu den einzelnen Interventionen und Zeitintervalle eingeschränkt ist, spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung für den Algorithmus aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung zum Algorithmus beruht auf den in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten sowie auf klinischen Erwägungen und der klinischen Erfahrung. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass insbesondere in Phasen der Therapieeinstellung oder -Änderung Erkrankte nicht ausreichend engmaschig beobachtet werden.

Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit (AMSTAR-II Bewertung „low“, u. a. Publication Bias nicht betrachtet) identifiziert, in der Monitoring-Strategien und -Intervalle untersucht wurden [28]. Diese Ergebnisse sind als indirekte Evidenz nutzbar, da die Übertragbarkeit eingeschränkt ist durch nicht genau übertragbare Studienpopulationen, kleine Studiengrößen und damit möglicherweise nicht ausreichende Power zur Detektion statistisch signifikanter Ergebnisse sowie bei den Messverfahren teils klinisch nicht relevanter Vergleiche.

Der NICE-Evidenzbericht liefert folgende Ergebnisse:

a) Messverfahren

Tabelle 9: Ergebnisse des NICE Evidenzberichts 2019 (Blutdruck, 12 Monate) [28]

Messverfahren	systolischer Blutdruck	diastolischer Blutdruck	Studien, Teilnehmende, Evidenzqualität
“Home monitoring vs. clinic monitoring”	-2,23 (-3,84 bis -0,63)	-1,31 (-2,19 bis -0,44)	n=2, n=2.610 sehr gering
„Home monitoring without telemonitoring vs. ambulatory and clinic monitoring”	-2,10 (-6,80 bis 2,60)	-1,40 (-4,30 bis 1,50)	n=1, n=145 gering
“Home monitoring with telemonitoring vs. homemonitoring without telemonitoring”	-1,00 (-3,51 bis 1,51)	0,90 (-0,62 bis 2,42)	n=1, n=655 bzw. 656 gering
“Home monitoring with telemonitoring vs. clinic monitoring”	-3,08 (-4,71 bis -1,44)	-0,83 (-1,51 bis -0,15)	n=3, n=2.357 sehr gering
“Home monitoring with telemonitoring and pharmacist care vs. clinic monitoring”	-8,90 (-11,43 bis -6,37)	-3,50 (-4,91 bis -2,09)	n=1, n=484 gering
“Home monitoring with telemonitoring and pharmacist care vs. home monitoring with telemonitoring”	-6,00 (-8,53 bis -3,47)	-2,60 (-4,01 bis -1,19)	n=1, n=483 gering
“Home-monitoring (with self-titration) and telemonitoring vs. clinic monitoring”	-5,60 (-8,91 bis -2,29)	-2,30 (-4,41 bis -0,19)	n=1, n=480 gering
“Pharmacy monitoring vs. clinic monitoring”	-4,90 (-8,75 bis -1,05)	-2,90 (-5,70 bis -0,10)	n=1, n=260 gering bis sehr gering

Blutdruck in mmHg (95% Konfidenzintervall)

Aus der systematisch ermittelten Evidenz sind keine Unterschiede zwischen der Praxis- und der Heimblutdruckmessung (HBPM) sichtbar; durch die geringe Evidenzqualität sind keine robusten Aussagen möglich (Tabelle 9) [28]. Die Leitliniengruppe bewertet aus der klinischen Erfahrung, dass die Heimblutdruckmessung häufig in der Einstellungsphase erfolgreicher umgesetzt werden kann und zuverlässigere Werte liefert. Dies wird auch durch einen aktuellen Scoping-Review gestützt, der u. a. internationale Empfehlungen zum Monitoring des Blutdrucks vergleicht [29].

b) Messhäufigkeiten

Tabelle 10: NICE Messhäufigkeit in den eingeschlossenen Studien [28]

Zitat	Intervention	Messung
Green 2008 (49 in [28])	“Home monitoring with telemonitoring” “Home monitoring with telemonitoring and pharmacist care”	mindestens 2 Tage pro Woche, mindestens 2 Messungen zum Messzeitpunkt (Messdauer nicht spezifiziert) Blutdruckmessung und Onlinetraining + Betreuung durch Apotheker*innen; Kommunikation alle 2 Wochen während der Blutdruckkontrolle
Logan 2012 (73 in [28])	“Home monitoring with telemonitoring”	keine Details angegeben*
McManus 2010 (84 in [28])	“Home monitoring (with self-titration) and telemonitoring” “Clinical monitoring”	in der ersten Woche jedes Monats, 2 Messungen jeden Morgen mit einem fünfminütigen Abstand keine Details angegeben*
McManus 2018 (85 in [28])	“Home monitoring without telemonitoring” “Clinical monitoring” “Home monitoring with telemonitoring”	in jeder ersten Woche eines Monats, zweimal jeden Morgen und Abend nach Standard-Empfehlung keine Details angegeben* in jeder ersten Woche eines Monats, zweimal jeden Morgen und Abend nach Standard-Empfehlung
Simpson 2011 (122 in [28])	“Pharmacy monitoring”	fünf Messungen mit einem Abstand von 5 Minuten Angabe eines durchschnittlichen Wertes der Messungen Zusammenarbeit von Apotheker*innen und behandelnden Ärzt*innen - keine Details angegeben*
Stergios 2014 (131 in [28])	“Home monitoring without telemonitoring” “Ambulatory and clinic blood pressure monitoring”	Dosistitration während der ersten 12 Monate der Beobachtung durch Blutdruckmessung begleitet 4 Wochen-Intervalle bis zur Blutdruckeinstellung keine Details angegeben* Dosistitration während der ersten 12 Monate der Beobachtung durch Blutdruckmessung begleitet werktags in 20 Minutenintervallen über 24 Stunden keine Details angegeben*
Tucker 2017 (135 in [28])	“Home monitoring with telemonitoring” “Home monitoring without telemonitoring”	von täglich für eine Woche jeden zweiten Monat bis täglich in der ersten Woche jedes Monats keine Details angegeben* von täglich für eine Woche jeden zweiten Monat bis täglich in der ersten Woche jedes Monats keine Details angegeben*

*Keine Details angegeben zur Anzahl der Messungen, Messhäufigkeiten bei einer Messung oder Terminen in der Praxis der behandelnden Ärzt*innen.

Die verfügbare Evidenz (Tabelle 10) [28] wurde unterstützend herangezogen, mit der Einschränkung, dass aus Studiensituationen berichtet wurde und die eingeschränkte Übertragbarkeit in die Versorgung zu berücksichtigen ist.

c) Monitoring-Intervalle

Die Empfehlungen zu Monitoring-Intervallen wurden auf Basis klinischer Expertise ausgesprochen. Es handelt sich um individuelle Übereinkünfte, wobei u. a. individuelle Risikofaktoren sowie Komorbiditäten einbezogen werden. Auch in der Schwangerschaft kann eine häufigere Überprüfung sinnvoll sein.

Für die Blutdruck- und Pulsfrequenzmessung erscheint ein Monitoring innerhalb der ersten drei Monate nach Neueinstellung, Anpassung oder Umstellung der Therapie sinnvoll. Dabei erachtet die Leitliniengruppe zur Stärkung des Selbstmanagements sowie der Adhärenz zur Therapie und damit der Lebensqualität eine Überprüfung des Blutdrucks durch die Betroffenen in den ersten vier bis sechs Wochen als wichtig – insbesondere bei DosisEinstellung oder Änderung (Tabelle 10).

Eine feste Definition von Zeitintervallen für das Monitoring von Laborparametern schätzt die Leitliniengruppe schwierig ein; u. a. orientiert sich am individuellen Risiko sowie der gewählten Therapie bzw. Begleittherapie (z. B. ist bei Diuretikatherapie oder Therapie mit Spironolacton eine regelmäßige Kontrolle der Elektrolyte wichtig). Ähnliches wird für die Beurteilung der Nierenfunktion (eGFR) angeführt. Pragmatisch wird die Kombination mit der Überprüfung der Blutdruckmessung ebenfalls im drei-Monatsintervall nach Neueinstellung, Anpassung oder Umstellung der Therapie gesehen.

Für die Langzeitbeobachtung wird ein Monitoring in einem ein-Jahres-Rhythmus benannt. Für individuelle Fälle kann ein Monitoring in kürzeren Intervallen notwendig sein (bspw. bei Dosisänderung oder Komorbidität wie Nierenfunktionsstörung).

Weiterführende Informationen

Bezüglich der Wahl des Messverfahrens betont die Leitliniengruppe die Bedeutung der Präferenzen der Betroffenen, die Möglichkeit unterschiedlicher Monitoring-Optionen sowie die Umsetzbarkeit im klinischen Praxisalltag, die u. a. für eine bessere Therapieumsetzung wichtig sind.

Die ergänzende Blutdruckmessung in der Apotheke und die Dokumentation in einem Blutdrucktagebuch benannt können bei einigen Betroffenen Sicherheit und das Selbstmanagement verbessern (u. a. durch Erläuterung des Gebrauchs des eigenen Blutdruckmessgeräts und die Sicherung der Handhabbarkeit).

Unabhängig von der messenden Person wird es als wichtig eingeschätzt, ein geeignetes Messgerät zu wählen, im Messen mit dem entsprechenden Gerät geschult zu sein und, falls möglich, eine automatisierte Messung zu wählen. Eine gezielte Empfehlung spricht die Leitliniengruppe an dieser Stelle nicht aus.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Wie messe ich meinen Blutdruck richtig?" (siehe Patientenblätter)

4.2 Telemonitoring

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>4-2 evidenzbasiert Abhängig von individuellen Präferenzen und weiteren Faktoren (z. B. Komorbidität, motorische und kognitive Fähigkeiten) können Telemonitoring bzw. weitere digitale Angebote erwogen werden.</p>	

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Qualität der systematisch identifizierten Evidenz als sehr gering ein. Daraus lässt sich nicht ableiten, ob und wenn ja welche digitalen Angebote für welche Personen mit Hypertonie geeignet sind. Es gibt Hinweise, dass einzelne Interventionen bei einzelnen Betroffenen hilfreich sind, dies hängt aber nach Erfahrung der Gruppe insbesondere von der persönlichen Situation sowie den individuellen Voraussetzungen (motorisch, kognitiv etc.) ab. Die Effekte sind aber unsicher und inkonsistent. Positiv wird gewertet, dass einzelne Anwendungen das Selbstmanagement einiger Betroffener unterstützen und/oder den Alltag und die Kommunikation erleichtern können. Ein Schadenspotential ist noch nicht ausreichend abschätzbar und insbesondere im Hinblick auf Datensicherheit durch die Leitliniengruppe nicht beurteilbar. Wegen der unzureichenden Datenlage und der erfahrungsgemäß sehr von individuellen Präferenzen abhängenden Einsatz spricht die Leitliniengruppe eine offene

Empfehlung für digitale Anwendungen und Telemonitoring aus. Sie verweist dabei auch explizit auf das entsprechende BfArM-Verzeichnis zu DiGA (<https://diga.bfarm.de/de>).

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung beruht auf den in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten [28,30–36] (Details s.a. Anhang zum Leitlinienreport – Evidenztabellen) sowie der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Als Versorgungsproblem nimmt die Leitliniengruppe wahr, dass bei digitalen Anwendungen keine ausreichenden Vorgaben zur Qualitätssicherung bestehen, was die Beurteilung insbesondere der Wirksamkeit und Sicherheit digitaler Anwendungen durch die Behandelnden erheblich erschwert. Die für die Aufnahme in das BfArM-Verzeichnis vorgeschriebenen Nachweise zur Wirksamkeit erachtet die Leitliniengruppe als nicht ausreichend für eine valide Nutzenbeurteilung.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die Nutzung digitaler Technologien wird von einigen Erkrankten als hilfreich angesehen, um das Selbstmanagement zu stärken und die Therapieerfolge eigenständig mit zu verfolgen. In Einzelfällen unterstützt die digitale Messung, Erfassung, Auswertung und Übermittlung von Informationen Betroffene, für die eine direkte Konsultation nicht möglich ist.

Allerdings existiert eine Vielfalt möglicher Verfahren; nicht für alle Erkrankten kommen digitale Anwendungen in Frage. Zu berücksichtigen sind auch die Hand- und Nutzbarkeit sowie, dass die Übermittlung der Informationen auch in die Therapie bzw. dass Monitoring einbezogen wird, was nur durch gezielte Auswertungen zu gewährleisten ist.

Weiterführende Informationen

Handreichung für Ärztinnen und Ärzte zu digitalen Gesundheitsanwendungen

Für digitale Anwendungen gibt es das Verzeichnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (<https://diga.bfarm.de/de>), das erstattungsfähige DIGAs listet. Die Handreichung der Bundesärztekammer (BÄK) und Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (www.aezq.de/aezq/gesundheitsapps/pdf/gesundheitsapps-handreichung-aerzt-aerztin-1aufl-vers1.pdf) gibt Antworten auf wichtige Fragen, die Behandelnde haben, wenn sie DIGAs empfehlen oder verschreiben möchten.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Können mich Telemonitoring oder Blutdruck-Apps unterstützen?" (siehe Patientenblätter)

5 Partizipative Entscheidungsfindung und Therapieplanung

5.1 Vereinbarung und Überprüfung individueller Therapieziele

Wesentliche Ziele der Behandlung der Hypertonie sind:

- die krankheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern;
- die Hypertonie assoziierte Morbidität zu reduzieren;
- kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zu vermeiden;
- die Sterblichkeit zu reduzieren.

Die Empfehlungen der Leitlinie sind Angebote zur Unterstützung einer individuellen Therapieentscheidung, was häufig durch die Verwendung von "anbieten" oder "empfehlen" deutlich gemacht wird. Das bedeutet nicht, dass die jeweilige Intervention weniger stark befürwortet wird, sondern zielt auf die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Ärzt*innen und Patient*innen.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
5-1 konsensbasiert Patient*innen und Ärzt*innen sollen gemeinsam initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf individuelle Therapieziele vereinbaren.	

Rationale

Den Nutzen der an den individuellen Bedürfnissen ausgerichteten Zielvereinbarung sieht die Leitliniengruppe in der plausiblen Chance, die Zufriedenheit mit der Behandlung und die Adhärenz zu erhöhen, das Vertrauensverhältnis zwischen Behandelnden und Behandelten zu festigen, die Vereinbarkeit der Therapie mit dem Alltag sicherzustellen sowie eine mögliche Belastung durch die Therapie gering zu halten. Kontextfaktoren können erheblichen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen haben, aber auch das Erreichen von vereinbarten Therapiezielen fördern oder erschweren. Daneben spricht auch das ethische Prinzip der Autonomie für dieses Vorgehen. Auf Basis dieser Erwägungen spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung ist konsensbasiert und beschreibt gute klinische Praxis. In der strukturierten Recherche wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten zu dieser Fragestellung identifiziert. Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, weil nach Einschätzung der Leitliniengruppe Evidenz nicht zu erwarten ist und insbesondere übergeordnete ethische Prinzipien die Empfehlung begründen. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass die Therapieziele zu selten individuell an die Situation der Erkrankten angepasst werden.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

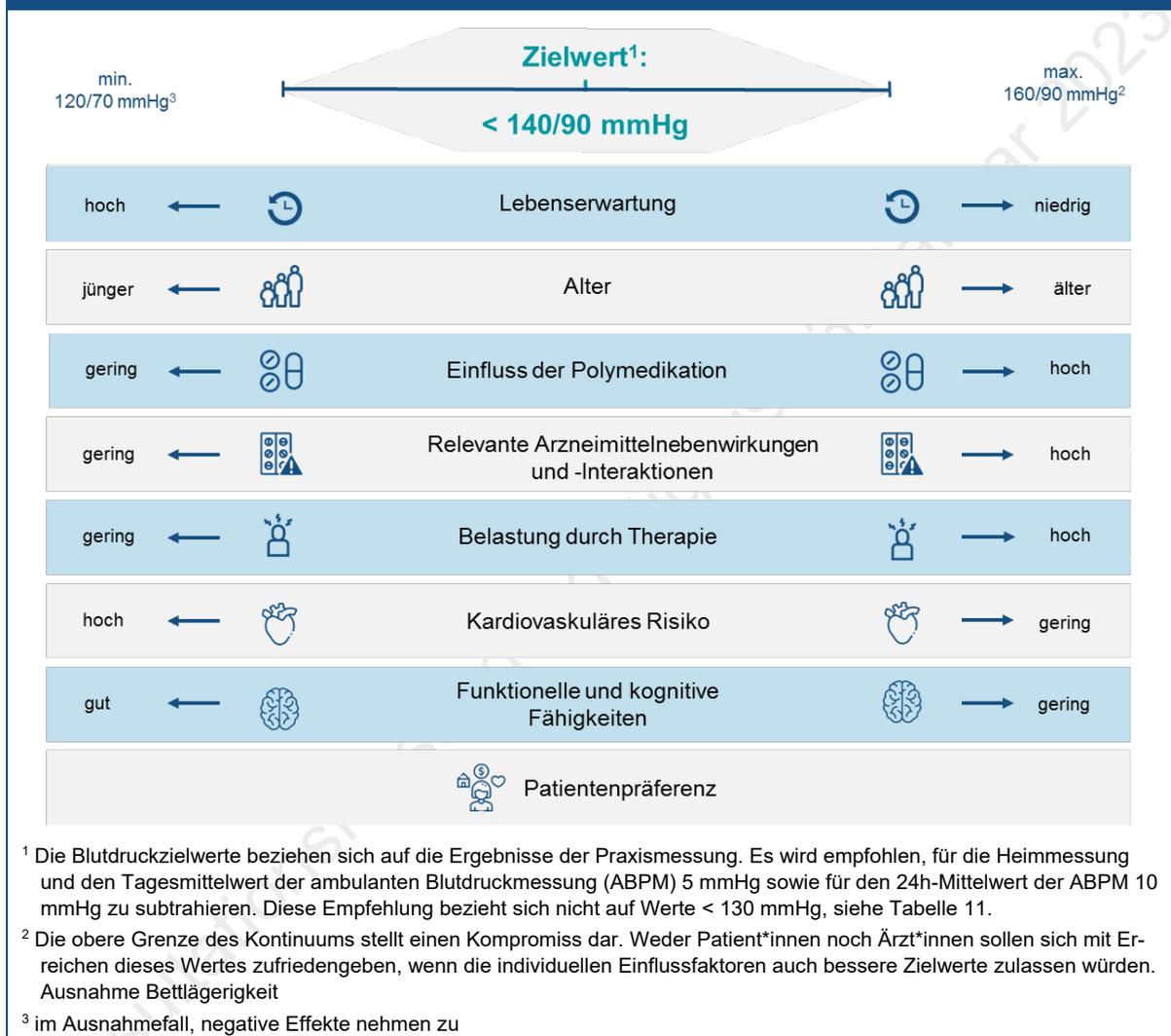
Unterschiede zwischen den individuellen Therapiezielen der Betroffenen und den medizinisch idealen Zielen sind möglich. Personen- und umweltbezogene Kontextfaktoren bedürfen dabei einer besonderen Berücksichtigung. Wichtige Faktoren sind dabei neben dem Alter und der Lebenserwartung, die Autonomie sowie die Wertvorstellungen und Lebenssituation der Erkrankten. Auch ein möglicher Einfluss auf die Lebensqualität beziehungsweise das Wohlbefinden durch die Art der Diagnostik und Therapie, mit der das Ziel angestrebt wird sowie individuelle Vorlieben, Kompetenzen und Barrieren (z. B. kognitive Fähigkeiten) sind wichtige Faktoren. Kontextfaktoren bilden den gesamten Lebenshintergrund eines Menschen ab und umfassen Umweltfaktoren und personenbezogene Aspekte. Indem Therapieziele zudem regelmäßig überprüft werden, lässt sich die Therapie an wechselnde Bedürfnisse und Kontextfaktoren anpassen. Es ist wichtig, dass Betroffene ihre gemeinsam mit den Behandelnden formulierten individuellen Blutdruckziele kennen. Dies auch, um Missverständnissen, z. B. bei der Messung in der Apotheke, in einer anderen Praxis oder bei anderem medizinischen Personal vorzubeugen.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Therapieziele" (siehe Patientenblätter)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>5-2 evidenzbasiert</p> <p>Bei Menschen mit Hypertonie sollen je nach Begleitfaktoren individualisierte Therapieziele für den Blutdruck gemäß Abbildung 3 vereinbart werden.</p>	<p>↑↑</p>

Abbildung 3: Blutdruck-Zielkorridor



Erläuterung zur Abbildung des Blutdruck-Zielkorridors

Als ideal sieht die Leitliniengruppe einen Blutdruck-Zielwert von <math>< 140/90 \text{ mmHg}</math>. Es gibt jedoch individuelle Gründe, von diesem Zielwert abzuweichen. Der Zielkorridor dient als Orientierung für die individuelle Einschätzung, welcher Blutdruckzielwert auf Basis der vorliegenden persönlichen Situation angemessen erscheint. Als Begrenzung des Kontinuums möglicher Zielwerte sind jeweils der höchste bzw. der niedrigste tolerierbare Zielwert angegeben. Im Verlauf der Behandlung ist eine wiederholte Evaluation der Therapiestrategie sowie der Behandlungsziele wichtig, da diese sich durch die Änderung der individuellen Situation verschieben können.

Die gewählte Reihenfolge der Einflussfaktoren stellt keine Priorisierung dar und die Erfüllung eines einzelnen Kriteriums in die eine oder andere Richtung ist keine Vorgabe zur Wahl eines niedrigeren oder höheren Therapieziels. Beispielsweise führt ein hohes kardiovaskuläres Risiko nicht automatisch zu der Wahl eines niedrigeren Blutdruckzielwertes, wenn bei einem hohen Alter eine Belastung durch die Therapie durch beispielsweise Arzneimittelnebenwirkungen vorliegt.

Tabelle 11: Analogwerte Blutdruck nach AHA 2017 [29,37] (inkl. ESH/ESC [9], NICE [14])

Praxisblutdruckmessung	Heimblutdruckmessung	Ambulante 24h-Blutdruckmessung Gesamtperiode	Ambulante 24h-Blutdruckmessung Tagesperiode
120/80 mmHg	120/80 mmHg	115/75 mmHg	120/80 mmHg
130/80 mmHg	130/80 mmHg ESH/ESC	125/75 mmHg ESC/ESH	130/80 mmHg
140/90 mmHg	135/85 mmHg ESH/ESC/NICE	130/80 mmHg ESH/ESC	135/85 mmHg ESH/ESC/NICE

Rationale

Zusammenfassend lassen sich aus der Evidenz (moderate bis geringe Evidenzqualität) keine klaren Zielwerte für einzelne Patientengruppen ableiten. Die Leitliniengruppe spricht sich daher für eine Individualisierung der Blutdruck-Zielwerte aus, auch wenn sie einen Blutdruck-Zielwert von <140/90 mmHg als ideal ansieht. Die Leitliniengruppe folgt zudem den Analogwerten des Blutdrucks zwischen den einzelnen Messverfahren entsprechend internationaler Leitlinien (Tabelle 11). Die Individualisierung berücksichtigt die in der Abbildung 3 genannten Faktoren in Form einer individuellen Nutzen-Schaden-Abwägung. Diese bilden gemäß der klinischen Erfahrung die Aspekte ab, die entweder die Wahrscheinlichkeit beeinflussen, von einer prognostisch orientierten Therapie zu profitieren beziehungsweise, sie stellen Barrieren bei der Umsetzung einer Therapiestrategie dar.

Welcher Zielwert angestrebt wird, hängt unter anderem vom Alter und körperlichem Zustand, von Begleiterkrankungen, Krankheitsdauer, Therapieadhärenz und Therapiestufe bzw. notwendiger Eskalation (wie viele Medikamente müssen eingesetzt werden, um einen Zielwert zu erreichen?) sowie dem Risiko unerwünschter Wirkungen ab.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung 5-2 beruht auf der in der strukturierten Recherche identifizierte Literatur [38–44] zum Nutzen von Maßnahmen einer normnahen Blutdruckeinstellung im Vergleich zu einer weniger strikten Blutdrucksenkung sowie auf klinischen Erwägungen zur Relevanz der in der Abbildung genannten einzelnen Einflussfaktoren.

Evidenzbeschreibung

Ein NICE-Review [38] suchte für den Zeitraum von 2000 bis 2018 anhand von RCTs nach optimalen Blutdruckzielwerten für Patient*innen mit essentieller Hypertonie. Es wurden 3 RCTs identifiziert. In einer identifizierten Primärstudie (SPRINT) ergaben sich Hinweise, dass bei Patient*innen mit Hypertonie der systolische Zielwert von 120 mmHg im Vergleich zu 140 mmHg mit einem geringeren Risiko für Gesamtmortalität (85/3348 (2,5%) vs. 115/3367 (3,4%), RR 0,74 (95% KI 0,56; 0,98), Evidenzqualität gering) und Herzinsuffizienz (21/3348 (0,63%) vs. 48/3367 (1,4%), RR 0,44 (95% KI 0,26; 0,73), Evidenzqualität moderat) nach 3,26 Jahren einherging. Das Risiko für Hypotension war in der strenger eingestellten Gruppe höher (59/3348 (1,8%) vs. 28/3345 (0,84%), RR 2,11 (95% KI 1,35; 3,29) Evidenzqualität moderat). Das Risiko für Schwindel, Synkopen oder Stürze unterschied sich im Vergleich der Gruppen nicht signifikant. Das mittlere Alter der Patient*innen lag bei 66,3 Jahren. 14% hatten eine kardiovaskuläre Erkrankung und bei 61% lag der Framingham-Risiko-Score bei über 15%. [38]

Eine weitere identifizierte Primärstudie (Cardio-SIS) der systematischen Übersichtsarbeit [38] verglich die systolischen Zielwerte von 130 mmHg mit 140 mmHg bei 1111 Patient*innen mit Hypertonie. Das mittlere Alter der Patient*innen war 67 Jahre. Nach 2 Jahren Beobachtungszeit ergaben sich für keinen der geprüften klinisch relevanten Endpunkte (Mortalität, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Schwindel) signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich. Die Evidenzqualität war für alle aufgezählten Endpunkte gering, außer für Schwindel. Hier wurde sie als sehr gering eingeschätzt. [38]

Arguedas et al. [39] verglichen 2009 in einer systematischen Übersichtsarbeit strenge Therapieziele (135/85 mmHg) mit Standardzielen (140-160/ 90-100 mmHg) bei Patient*innen mit Hypertonie. Sie deckten einen Suchzeitraum von 1966 bzw. 1980 bis Juni 2008 ab und identifizierten 7 Studien [39]. Die Leitliniengruppe betrachtete drei der Primärstudien (HOT 1999, Toto 1995, MDRD 1994) genauer, die aufgrund des späteren Suchbeginns nicht im NICE-Review [38] untersucht wurden. Die Primärstudien verglichen diastolische Zielwerte [39]. Für die Endpunkte Mortalität, nicht-kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich [39]. Als limitierend wird angesehen, dass in der Studien Toto Patienten ausgeschlossen wurden, die in der Prä-Randomisierungsphase keine niedrigeren Blutdruckziele erreichten und dass in

der Studien MDRD die Drop-outs nicht gruppenspezifisch aufgeschlüsselt sind. Die Studien waren nicht verblindet [39]. Eine Aktualisierung dieser systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2020 (Suchzeitraum Mai 2019) fand 11 Studien – die Evidenz zur Mortalität sowie zur Morbidität (schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität) wurde ebenfalls als nicht statistisch signifikant berichtet (RR 0,95 (95% KI 0,86-1,05); n=11 Studien, n=38.688 Patient*innen); hohe Evidenzqualität bzw. RR 1,04 (0,99-1,08); n=6 Studien, n=18.165 Patient*innen; moderate Evidenzqualität [44].

Ob niedrigere Therapieziele bei Personen mit Hypertonie und Diabetes mit einem geringeren Risiko für Morbidität und Mortalität assoziiert sind als höhere Ziele untersuchten Arguedas et al. im Jahr 2013 [40] und der NICE-Review aus dem Jahr 2019 [38]. In beiden systematischen Übersichtsarbeiten wurde eine Primärstudie identifiziert (ACCORD), die die systolischen Therapieziele 120 mmHg vs. 140 mmHg verglich. [38,40]. Für die systolischen Zielwerte ergaben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Risikos für den primären Kompositendpunkt nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Tod wegen kardiovaskulärer Ursache (Evidenzqualität gering) [38].

Arguedas et al. [40] berichten zusätzlich die jährliche Rate jeglicher Schlaganfälle. Sie war in der Gruppe mit niedrigeren Therapiezielen geringer als in der Vergleichsgruppe (0,32% pro Jahr vs. 0,53% pro Jahr, HR 0,59 (95% KI 0,39; 0,89) n = 4733). Das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse war in der Gruppe mit niedrigen Therapiezielen höher (77/2362 (3,3%) vs. 30/2371 (1,3%)). Die Evidenzqualität wurde für den Endpunkt Gesamtmortalität sowie für schwere unerwünschte Ereignisse als gering bewertet. [40]

In dem Cochrane-Review [40] wurden darüber hinaus 4 Primärstudien identifiziert, die verschiedene diastolische Blutdruckzielwerte (85 vs. 90-100 mmHg) bei Patient*innen mit Hypertonie und Diabetes untersuchten. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und nicht-kardiovaskuläre Mortalität unterschieden sich die Gruppe nicht signifikant. Die Evidenzqualität für den primären Endpunkt Gesamtmortalität wurde als sehr gering bewertet. [40]

Verschiedene Blutdruckzielwerte ($\leq 135/85$ mmHg vs. $\leq 140 - 160/90 - 100$ mmHg) bei Personen mit Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen wurden im Cochrane-Review von Saiz et al. untersucht [43]. Die Evidenzqualität wurde für die Endpunkte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität als moderat sowie für schwere unerwünschte Wirkungen und kardiovaskuläre Ereignisse als niedrig bewertet. Für die aufgezählten Endpunkte ergaben sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Das Risiko für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen war in der strenger eingestellten Gruppe höher (22/420 vs. 2/270; RR 8,16 (95% KI 2,06; 32,28) $I^2 = 38,9\%$, 2 Studien, Evidenzqualität sehr niedrig). [43]

Die Auswirkungen höherer Zielwerte im Vergleich zu niedrigeren Zielwerten bei Personen im Alter von 65 Jahren oder älter mit Hypertonie ($<150 - 160 / <95 - 105$ mmHg vs. $<140/90$ mmHg) untersuchten Garrison et al. [41]. In einer Metaanalyse von 3 unverblindeten RCTs ergaben sich für die Endpunkte Gesamtmortalität, Schlaganfall oder kardiovaskuläre schwere unerwünschte Ereignisse keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Die Evidenzqualität wurde für alle aufgezählten Endpunkte als gering bewertet. Das relative Risiko für kardiovaskuläre Mortalität war in der Gruppe mit niedrigerem Ziel geringer als in der Gruppe mit dem höheren Ziel (45/4120 vs. 68/4101; RR 1,52, 95% KI 1,06; 2,19), $I^2 = 51,66\%$, 3 Studien (keine Bewertung der Evidenzqualität erfolgt) [41]

Ob bestimmte Therapieziele bei Personen mit Hypertonie, die keine cerebrovaskulären Erkrankungen in der Anamnese aufweisen, die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen verhindern können, evaluierten McGuinness et al. [42]. Sie identifizierten in der systematischen Recherche zu dieser Fragestellung jedoch keine Primärstudien [42].

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Den Einfluss der Komorbiditäten empfiehlt die Leitliniengruppe individuell zu betrachten. Ein bloßes Vorhandensein von Komorbiditäten genügt nicht für die Entscheidung, ob der Blutdruck strenger oder weniger streng eingestellt werden sollte. Relevanter für die Entscheidungsfindung ist die Art der Komorbidität. Während Diabetes, chronische KHK, chronische Nierenerkrankungen und cerebrovaskuläre Erkrankungen ggf. eine strengere Blutdruckeinstellung wünschenswert erscheinen lassen, gibt es andere, die die Zielwerteinschätzung weniger beeinflussen oder gar für weniger strenge Zielwerte sprechen.

Der Einfluss einer Polymedikation sowie von Arzneimittelinteraktionen ist individuell und nach deren Relevanz zu berücksichtigen. Unter Abwägung von Sicherheitsaspekten können Faktoren wie höheres Alter, Schwindel oder Sturzgefahr sowie eine bestehende Polymedikation dazu führen, dass höhere Blutdruckzielwerte tolerierbar werden. In der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe zeigt sich, dass für normnahe Blutdruckzielwerte ggf. mehrere Wirkstoffe und/ oder höhere Dosierungen eingesetzt werden müssen, was mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Wirkungen oder Wechselwirkungen einhergehen kann.

Die Auswahl der diastolischen Zielwerte beruht hauptsächlich auf klinischer Erfahrung. Bei einer medikamentösen Therapie sinkt der diastolische Wert unausweichlich, wenn für den systolischen Wert ein strenges Ziel angestrebt wird. Hierbei ist darauf zu achten, dass sich bei diastolischen Werten ab <60 mmHg Gefährdungssituationen für Patienten ergeben können: Da die koronare Perfusion überwiegend in der Diastole stattfindet, kann ein zu niedriger diastolischer Druck zu einer verminderten Koronarperfusion und damit zu myokardialen Schäden führen. Weiterhin sind Nierenschäden, z. B. Tubulusschäden möglich.

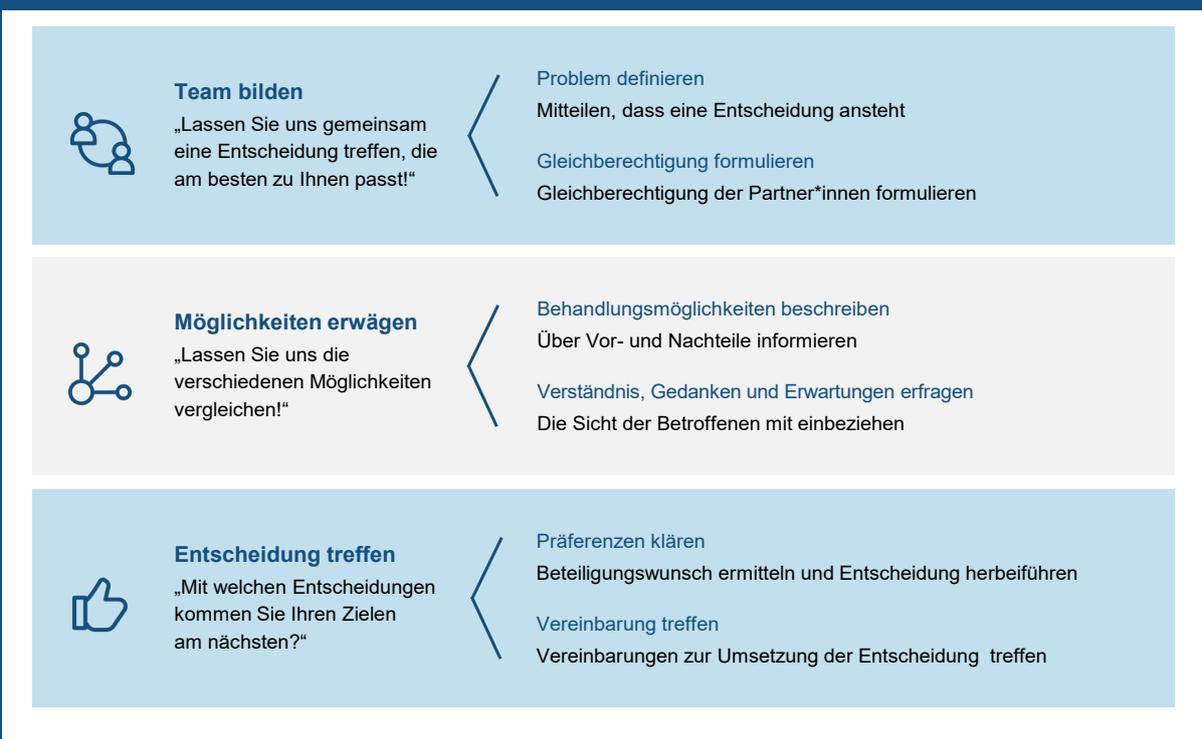
Patientenmaterialien

Patientenblatt "Therapieziele" (siehe Patientenblätter)

5.2 Partizipative Entscheidungsfindung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>5-3 evidenzbasiert</p> <p>Bei anstehenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen soll die Gesprächsführung entsprechend dem Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen (siehe Abbildung 4).</p>	

Abbildung 4: Prozessschritte zur Umsetzung Partizipativer Entscheidungsfindung (modifiziert nach [45])



Rationale

Basierend auf den beschriebenen ethischen Prinzipien der Autonomie und der Fürsorge sowie indirekt basierend auf der hohen bis moderaten Evidenzqualität zur allgemeinen Wirksamkeit von Entscheidungshilfen spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus. Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist wichtig zur Sicherung der Selbstbestimmung der Betroffenen und die Leitliniengruppe erkennt kein Schadenspotential in der Durchführung.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

In der strukturierten Recherche wurden keine hochwertigen Übersichtsarbeiten zu den Effekten der partizipativen Entscheidungsfindung bei Hypertonie identifiziert. Ein in einer anderen systematischen Recherche identifizierter Cochrane-Review [46] untersuchte generisch die Effekte von Entscheidungshilfen bei gesundheitlichen Entscheidungen. Die Empfehlung beruht zudem auf den ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge. Aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe wird das Konzept noch zu selten umgesetzt.

Evidenzbeschreibung

Ein selektiv eingebrachter systematischer Cochrane-Review von Stacey et al. [46] legt nahe, dass Entscheidungshilfen im Vergleich zu einer Standardbehandlung dazu beitragen, dass Betroffene besser informiert sind (MD 13,27/100; 95% KI 11,32; 15,23; n = 52 RCT; n = 13 316 Teilnehmende, Evidenzqualität hoch), die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen realistischer einschätzen können (565/1 000 vs. 269/1 000, RR 2.10; 95% KI 1,66; 2,66; n=17 RCT; n = 5 096 Teilnehmende; Evidenzqualität moderat) sowie häufiger Entscheidungen treffen, die mit ihren persönlichen Behandlungszielen übereinstimmen (595/1 000 vs. 289/1 000; RR 2,06; 95% KI 1,46; 2,91; n= 10 RCT; n = 4 626 Teilnehmende; Evidenzqualität niedrig, mangelnde Präzision, Konsistenz und Direktheit) [46]. Beratungen waren nicht signifikant länger, wenn Entscheidungshilfen eingesetzt wurden.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die Partizipative Entscheidungsfindung ist ein kontinuierlicher Prozess, in den neben den Erkrankten unterschiedliche betreuende Berufsgruppen und - wann immer möglich und gewünscht - An- und Zugehörige einzubeziehen sind. Sie soll sicherstellen, dass individuelle Gesundheitsentscheidungen bestmöglich den persönlichen Bedürfnissen der Betroffenen entsprechen. Zentral für das Gelingen ist, das Gespräch den Bedürfnissen und Kompetenzen der Erkrankten (z. B. kognitive Fähigkeiten, Sprachkenntnisse und Wissen) anzupassen, entsprechende Hilfestellungen und verständliche Informationen bzw. Entscheidungshilfen anzubieten sowie sicherzustellen, dass sie die Informationen verstanden haben und für sich nutzen können.

Weiterführende Informationen

Die einzelnen Handlungsschritte der gemeinsamen Entscheidungsfindung sind in Abbildung 4 dargestellt. Weniger relevant als die Einhaltung der Reihenfolge ist, dass alle Schritte beachtet werden.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Wie trifft man gemeinsame Entscheidungen?" (siehe Patientenblätter)

5.3 Information und Kommunikation

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>5-4 konsensbasiert</p> <p>Bei der Aufklärung über Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten der Hypertonie sollen die unterschiedlichen Optionen mit ihren Vor- und Nachteilen in verständlicher Form dargestellt werden.</p>	<p>↑↑</p>
<p>5-5 konsensbasiert</p> <p>Patient*innen mit Hypertonie soll eine Beratung bezüglich beeinflussbarer Risikofaktoren, behandelbarer Beschwerden sowie der Bedeutung von akuten Symptomen angeboten werden.</p>	<p>↑↑</p>

Rationale

Aus Sicht der Leitliniengruppe hilft eine verständliche Kommunikation von Risiken Betroffenen dabei, Nutzen und Risiken verschiedener Therapieoptionen besser einzuschätzen und informierte Entscheidungen treffen zu können. Dies ist im Sinne der Autonomie geboten. Die indirekt herangezogene, selektiv eingebrachte Evidenz ergab bei hoher bis moderater Evidenzqualität Hinweise auf den Nutzen von Entscheidungshilfen und Vorteile der einer angemessenen Risikokommunikation, während keine Hinweise auf Schäden beschrieben waren. Aus diesem Grund,

und da die Leitliniengruppe hier auf Basis der klinischen Erfahrung ein Versorgungsproblem sieht, spricht sie starke Empfehlungen aus. Gestützt wird dies auch durch die im Patientenrechtegesetz festgeschriebenen Verpflichtung zur Aufklärung.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

In der strukturierten Recherche wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten zur Information und Risikokommunikation bei Hypertonie identifiziert. Die Empfehlungen beschreiben gute klinische Praxis. Sie beruhen auf ethischen Überlegungen und auf einem konsentierten, anerkannten Standard für verlässliche Gesundheitsinformationen [47] sowie indirekt auf der Evidenz zum Nutzen von Entscheidungshilfen [46] und angemessener Risikokommunikation [48].

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die Leitliniengruppe sieht in der verständlichen Risikokommunikation zwischen Behandelnden und Behandelten eine zentrale Voraussetzung für die Abwägung von Therapiezielen, Diagnostik- und Behandlungsoptionen. Auch die Option der Nicht-Intervention ist in der Kommunikation zu berücksichtigen.

Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen können das Arzt-Patientengespräch unterstützen, indem sie Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen verständlich darstellen. Anforderungen an hochwertige evidenzbasierte Patienteninformationen sind im Positionspapier "Gute Praxis Gesundheitsinformation" des DNEbM formuliert [47].

Zur Evidenzbeschreibung der Effekte von Entscheidungshilfen siehe Empfehlung 5-3. Ein selektiv eingebrachter systematischer Review zur evidenzbasierten Risikokommunikation [48] deutet an, dass die Verwendung absoluter Zahlen statt relativer Risiken und der Einsatz von Visualisierung das Risikoverständnis und die Zufriedenheit mit der Beratung verbessern können.

Weiterführende Informationen

Um relevante Entscheidungen und das Selbstmanagement der Patienten zu unterstützen, werden als integraler Bestandteil der NVL Patienteninformationen entwickelt. Diese Patienteninformationen sind – teilweise auch in mehreren Sprachen – abrufbar unter www.leitlinien.de/hypertonie.

Daneben stehen im Internet mehrere Informationsangebote zur Verfügung, deren Anbieter sich auf die Einhaltung definierter, strenger Qualitätskriterien für verlässliche Gesundheitsinformationen verpflichtet haben [49]. Diese können zur Vor- und Nachbereitung des Arztbesuchs hilfreich sein. Dazu zählen unter anderem:

- www.patienten-information.de;
- www.gesundheitsinformation.de.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Wie trifft man gemeinsame Entscheidungen?" (siehe Patientenblätter)

5.4 Adhärenz

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>5-6 evidenzbasiert</p> <p>Bei Nichterreichen individueller Therapieziele und vor Intensivierung der Therapie sollen die Adhärenz gegenüber Medikation und Lebensstiländerung geprüft und Adhärenzbarrieren mit den Patient*innen besprochen werden.</p>	<p>↑↑</p>
<p>5-7 evidenzbasiert</p> <p>Mögliche Adhärenzbarrieren (z. B. Sorgen oder Missverständnisse, Depression, kognitive Einschränkungen) sollten Anlass zu weiterer Klärung und Vereinbarung individueller Therapieanpassung (u. a. Vereinfachung von Dosierungsschemata, externe Hilfen oder Erinnerungssysteme) mit dem Patienten*der Patientin geben.</p>	<p>↑</p>

Empfehlung	Empfehlungsgrad
5-8 konsensbasiert Bei unzureichender Wirksamkeit verordneter Medikamente sollte vor einer Therapieeskalation die Medikamentenadhärenz erfragt und ggf. bestehende Barrieren ermittelt sowie Maßnahmen zu ihrer Überwindung vereinbart werden.	↑↑
5-9 evidenzbasiert Bei persistierender Nonadhärenz sollten weitergehende Maßnahmen zur Überwindung von Adhärenzbarrieren und aktiven Adhärenzförderung, ggf. mit fachpsychologischer bzw. psychotherapeutischer Unterstützung, empfohlen werden.	↑↑

Rationale

Die Leitliniengruppe sieht die Adhärenz zu den vereinbarten Therapiezielen als Herausforderung und als zentrales Versorgungsproblem bei der Behandlung der Hypertonie. Sie hat die Förderung der Adhärenz zu vereinbarten Therapiezielen daher auch als Ziel der NVL formuliert und spricht eine starke Empfehlung aus. Diese wird auch gestützt durch die in der systematischen Recherche identifizierte Evidenz, die aber nur indirekt herangezogen wird. Durch die strukturierte Analyse möglicher Faktoren lassen sich Barrieren identifizieren. Sind sie behebbar, können sie zu einer Verbesserung der Adhärenz führen. Sind sie nicht behebbar, wird das individuelle Therapieziel angepasst. Dieses Vorgehen bietet die Chance, dass Patient*innen und Behandelnde transparenter und verbindlicher mit Therapievereinbarungen umgehen. Ergänzende Empfehlungen bestärken die Relevanz der Beachtung und Berücksichtigung von Adhärenzbarrieren.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung beruht auf der in der strukturierten [50] sowie systematischen Recherche [51] identifizierten Literatur, die indirekt herangezogen wurde. Die Empfehlung beruht neben klinischer Erfahrung auf ethischen Erwägungen sowie auf dem Prinzip der Schadensvermeidung. Die Leitliniengruppe sieht hier ein Versorgungsproblem, in dem vor Therapieintensivierung zu selten beeinflussbare Faktoren aufseiten der Behandelten und der Behandelnden berücksichtigt werden.

Evidenzbeschreibung

Inwieweit Maßnahmen, die die Adhärenz zur medikamentösen Therapie verbessern sollen, tatsächlich Einfluss auf die Adhärenz und klinische Endpunkte bei Patient*innen mit chronischen Erkrankungen nehmen, untersuchten Nieuwlaat et al. [50] Für die narrative Synthese wurden von den Autor*innen des systematischen Reviews nur Primärstudien mit einem niedrigen Verzerrungsrisiko herangezogen. Von diesen 17 Studien untersuchte eine Studie 197 Menschen mit Hypertonie. Die Interventionsgruppe erhielt eine komplexe Intervention von klinischen Pharmazeuten (Interview, Schulung, Beratung der Behandelnden etc.) während die Vergleichsgruppe die reguläre Therapie bekam. Der Anteil der Teilnehmenden mit kontrolliertem Blutdruck konnte durch die Intervention verbessert und der Anteil derer mit einer geringen Adhärenz verringert werden. Die Studie wies ein niedriges Risiko in den Kategorien Selektions-, Reporting- und Attritionsbias auf. Die Erhebung des Endpunktes „Adhärenz“ wurde nicht verblindet (Performance- und Detektionsbias). [50]

Motivierende Gesprächsführung

In einer systematischen Recherche wurde eine randomisiert kontrollierte Studie [51] identifiziert, die bei 120 Menschen mit Hypertonie die Auswirkungen von motivierender Gesprächsführung auf die Adhärenz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersuchte. Die Kontrollgruppe erhielt eine komplexe Maßnahme bestehend aus Empfehlungen und Informationen zu Lebensstiländerungen, Fortbildungen im sechswöchigen Rhythmus und Merkblättern. Geschulte Pflegekräfte führten die motivierende Gesprächsführung in der Interventionsgruppe durch. Nach 24 Wochen wurden die Kategorien des Treatment Adherence Questionnaire of Patients with Hypertension (TAQPH) von der Interventionsgruppe im Mittel (SD) besser eingeschätzt als von der Kontrollgruppe (80,94 (8,95) vs. 78,22 (9,14)). [51] Als limitierend ist anzusehen, dass die Komorbiditäten der Teilnehmenden nicht in den Baseline-Charakteristika erfasst wurden und dass das Risiko für Detektions- und Performance Bias als hoch eingeschätzt wird.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Unter Therapieadhärenz oder Non-Adhärenz versteht die Leitliniengruppe eine deskriptive Beschreibung, ob eine in gemeinsamer Entscheidungsfindung vereinbarte Therapiestrategie umgesetzt wird oder nicht. Angestrebt wird, potenziell behebbare Gründe zu identifizieren oder die gemeinsamen Ziele und Strategien auf Alltagstauglichkeit zu überprüfen. Wichtig erscheint dies insbesondere bei Therapieinitiierung sowie im Verlauf, wenn die individuellen Therapieziele nicht mehr erreicht werden.

Mögliche Gründe für ein Nicht-Erreichen von individuellen Therapiezielen sind sehr individuell und können unterschiedliche Ursachen haben. An Barrieren zu denken, bevor eine Therapie angepasst wird, ist dabei wichtig (siehe auch Empfehlung 7-3). Möglicherweise lassen sich diese beheben, beispielsweise wenn die Applikation eines Arzneimittels noch einmal erläutert oder mögliche Nebenwirkungen besprochen werden - z. B. solche, die auf Grund einer Blutdrucksenkung durch Arzneimittel bei Hypertonie entstehen können, wie z. B. Schwindel, die sich im Verlauf der Therapie oder durch Dosisanpassung verbessern können. Die Vereinfachung von Dosierschemata oder Erinnerungshilfen können ebenfalls zur Unterstützung der Adhärenz geeignet sein, insbesondere bei Polymedikation oder kognitiven Einschränkungen. Ziel ist, intensivierete Therapien zu vermeiden, wenn verbesserte Adhärenz Therapieerfolg bringen kann.

Auch der mit der Diagnose einhergehende Versuch der Lebensstiländerung – ggf. sogar auf mehreren Ebenen - kann bei Betroffenen zu Anstrengungen und damit zur Verminderung der Lebensqualität führen. Insbesondere bei Polymedikation und Multimorbidität sind Unterstützungsangebote nützlich. Ein ergebnisoffener Umgang ist dabei wichtig für das Vertrauensverhältnis und die Bereitschaft der Erkrankten, potenzielle Probleme offen anzusprechen. Gegebenenfalls ist eine Unterstützung durch An-/ Zugehörige oder Pflegepersonal eine mögliche Lösungsoption. Spezifische Angebote sowie individuelle und verständliche Informationen sind dabei an den Bedarf des Einzelnen anzupassen (siehe auch Empfehlungen 6-1 und 6-5). Zudem kann die Akzeptanz einer bewussten Ablehnung der Therapie durch Patient*innen entlasten, wobei im Therapieverlauf ein erneutes Unterstützungsangebot hilfreich sein kann.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Wie schaffe ich es, an meiner Behandlung dranzubleiben?" (siehe Patientenblätter)

Forschungsbedarf

Die Adhärenz der Erkrankten wird von der Leitliniengruppe als essentiell für eine erfolgreiche Therapie der Hypertonie angesehen. Die ermittelte Evidenz erbringt unzureichende Ergebnisse: Nieuwlaet et al. [50] haben zwar 17 Studien identifiziert, die adhärenzfördernde Maßnahmen bei Menschen mit Hypertonie untersuchten, jedoch hatte davon lediglich eine ein niedriges Verzerrungsrisiko. Nur diese floss in die Auswertung der Cochrane-Autor*innen ein. In der systematischen Recherche der Leitliniengruppe zur Wirksamkeit von motivierender Gesprächsführung konnte nur eine randomisiert kontrollierte Studie eingeschlossen werden [51]. Die Leitliniengruppe sieht daher für die Frage der adhärenzfördernden Maßnahmen bei Menschen mit Hypertonie weiteren Forschungsbedarf, insbesondere mit Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

5.5 Selbstmanagement

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>5-10 evidenzbasiert</p> <p>Geschulte Patient*innen können die Dosis der medikamentösen Therapie eigenständig anpassen, wenn dies anhand eines Therapieziel- und Dosiskorridors erfolgt, der zuvor mit den behandelnden Ärzt*innen vereinbart wurde.</p>	↔

Rationale

Für geschulte Patient*innen sieht die Leitliniengruppe die Möglichkeit, die medikamentöse Therapie eigenständig anzupassen. Da nicht alle Erkrankten eine Selbstanpassung der Dosis wünschen und die identifizierte Evidenz lediglich einen Surrogatendpunkt positiv beeinflussen konnte (geringe Evidenzqualität), spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung beruht auf einer in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeit [28] sowie auf klinischen Erwägungen. Für die Versorgung wird angestrebt, die Adhärenz durch einen eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung zu verbessern.

Evidenzbeschreibung

Eine systematische Übersichtsarbeit von NICE [28] identifizierte eine Primärstudie mit 527 Teilnehmenden, in der Selbstmonitoring, inklusive Selbsttitration und Telemonitoring, mit einem klinischen Monitoring verglichen wurde. Die Teilnehmenden der Interventionsgruppe wurden darin geschult, ihren Blutdruck regelmäßig zu monitoren und die medikamentöse Therapie bei Notwendigkeit entsprechend eines Plans anzupassen, ohne den Hausarzt dafür zu sehen. Die Messergebnisse wurden an das Studienteam übertragen. Die Kontrollgruppe wurde von ihrem Hausarzt („family doctor“) betreut. Der systolische Blutdruck war in der Interventionsgruppe 5,6 mmHg niedriger (95% KI 8,91; 2,29) als in der Kontrollgruppe (140,3 mmHg) (Evidenzqualität gering). [28]

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Neben dem Selbstmonitoring (siehe Kapitel 4 Monitoring) ist die eigenständige Dosisanpassung der medikamentösen Therapie ein weiterer Aspekt des Selbstmanagements. Hierbei geht es weniger um den Wechsel der Substanzklassen, sondern um das Ausdosieren der Wirkstoffe und im Einzelfall auch um das Absetzen einzelner Substanzen bei Verordnung mehrerer Substanzklassen. Voraussetzungen dafür ist, dass Erkrankte geschult sind (siehe Kapitel 6.8 Schulung) und vorab ein Therapiezielkorridor mit den Behandelnden vereinbart wurde, an dem sich Betroffenen orientieren können (siehe Abbildung 3).

6 Nichtmedikamentöse Therapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
6-1 konsensbasiert Patient*innen, denen es nicht gelingt, die individuellen Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation selbstständig oder mithilfe des Hausarztes/Internisten umzusetzen, sollten strukturierte Therapieprogramme empfohlen und ggf. vermittelt werden.	↑

Rationale

Betroffene, denen es nicht gelingt, gemeinsam vereinbarte Therapieziele umzusetzen, können nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe von gezielten Unterstützungsangeboten profitieren. Dies gilt für die Bereiche Bewegung, Ernährung, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und Adipositas, Nikotin- und erhöhtem Alkoholkonsum. Empfehlungsbegründend ist zudem das ethische Prinzip der Fürsorge für diese spezielle Personengruppe. Da in der strukturierten Recherche keine hypertonespezifische Evidenz identifiziert wurde und da strukturierte Therapieprogramme nicht überall niederschwellig verfügbar sind und akzeptiert werden, spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung wurde konsensbasiert ausgesprochen und beruht auf dem ethischen Prinzip der Fürsorge. Die Erfahrungen der Leitliniengruppe mit versorgungsrelevanten Therapieprogrammen ist vielfältig, weshalb an dieser Stelle nur auf ausgewählte weiterführende Informationen verwiesen wird. Beispielhaft seien Selbsthilfegruppen, Volkshochschulen und Schulungsangebote der Krankenkassen als Anlaufstellen benannt (siehe auch Kapitel 6.8 Schulung).

Weiterführende Informationen:

Relevante Angebote der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung finden sich auch in den folgenden Internetangeboten:

- www.rauchfrei-info.de
- www.kenn-dein-limit.de (Zielgruppe v.a. Jugendliche und junge Erwachsene)
- www.uebergewicht-vorbeugen.de (Zielgruppe Kinder und Jugendliche)
- www.aelter-werden-in-balance.de
- www.gesund-aktiv-aelter-werden.de

6.1 Salzkonsum

Empfehlung	Empfehlungsgrad
6-2 evidenzbasiert Patient*innen mit Hypertonie soll empfohlen werden, weniger als 6g Kochsalz pro Tag zu sich zu nehmen.	↑↑

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenzqualität für eine klinisch relevante Blutdrucksenkung durch Salzrestriktion als hoch ein. Ergänzend ergaben sich Verbesserungen in patient*innenrelevanten Langzeitendpunkten bei älteren Betroffene sowie Patient*innen mit Schlaganfall in der Historie durch Salzersatz. Aus der Publikation der Gesundheitsberichterstattung des Bundes geht hervor, dass ein Großteil der Menschen zu viel Salz konsumiert. Die Leitliniengruppe sieht daher ein hohes Einspar- und in der ausgesprochenen Empfehlung wenig Schadenspotential. Für Erkrankte, die ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben (z. B. höheres Alter, wenig Flüssigkeitszufuhr, spezifische Ernährungsformen (z. B. vegane Ernährung), Medikation mit älteren Neuroleptika, Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, Carbamazepin), ist ein Schaden hingegen nicht sicher auszuschließen. Die Adhärenz

zur Salzreduktion wird zudem als schwierig erlebt, da viele Menschen sich über die Höhe des Salzgehaltes nicht bewusst sind. Versteckte Salze in Lebensmitteln werden häufig nicht bedacht. Dies bedingt eine besondere Betreuung der Patient*innen.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung basiert auf den in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten [52–55] und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Ergänzend diskutiert wurde eine nach dem Recherchezeitraum erschienene, cluster-randomisierte Primärstudie zur Salzreduktion bzw. eines Salzersatzes, mit eingeschränkter Population unter Risiko für einen Schlaganfall [56].

Die Versorgungsrelevanz ergibt sich u. a. aus einer Publikation der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) [57], die in einer gezielten Suche identifiziert wurde. Auf Basis der in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS 1, 2008–2011) erhobenen Daten ergaben sich Hinweise, dass die Natriumzufuhr bei Frauen im Median bei 3,4 g (IQR 2,3; 5,0) und bei Männern bei 4,0 g (IQR 2,7; 5,7) lag. Gemessen wurde hierfür die Natriumkonzentration im Spontanurin von 6 959 Studienteilnehmenden. Die deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt eine Aufnahme von bis zu sechs Gramm Speisesalz pro Tag, was 2,4 g Natrium entspricht [58].

Evidenzbeschreibung

Die Langzeiteffekte eines Salzersatzes bzw. einer Beratung zur Salzreduktion auf kardiovaskuläre Endpunkte untersuchten Adler et al. [52]. Die eingeschlossenen Primärstudien betrachteten normotensive ($n = 3\,518$) sowie hypertensive bzw. gemischte Populationen ($n = 3\,766$). In zwei Studien erfolgte eine Salzsubstitution ($n = 2\,589$) und in drei Studien eine Beratung zur Salzreduktion ($n = 1\,177$). Die hypertensive und gemischte Population wurden gemeinsam ausgewertet. Bei Personen mit Hypertonie konnte der systolische Blutdruck durch die Intervention gesenkt werden (MD $-4,14$ mmHg (95% KI $-5,84; -2,43$), $I^2 = 0\%$, $n = 3$ Studien, $n = 1\,283$ Teilnehmende). Gesamtmortalität (end of trial 224/1 308 vs. 341/1 777; RR 1,00 (95% KI 0,86; 1,15) 565 Todesfälle, $I^2 = 0\%$; $n = 4$ Studien, $n = 3\,085$ Teilnehmende) sowie kardiovaskuläre Mortalität (end of trial 33/1 103 vs. 73/1 553, RR 0,67 (95% KI 0,45; 1,01), $I^2 = 0\%$, 106 Ereignisse, $n = 3$ Studien, $n = 2\,656$ Teilnehmende) wurden nicht signifikant durch eine Beratung zur Salzreduktion beeinflusst. Zwei der eingeschlossenen Primärstudien wiesen in mehreren Kategorien ein unklares oder hohes Verzerrungsrisiko auf. Eine Sensitivitätsanalyse für das Verzerrungsrisiko wurde nicht identifiziert. [52] Eine ergänzend betrachtete cluster-randomisierte Studie ($n = 20\,995$ Teilnehmende, mittleres Alter 65,4 Jahre, Schlaganfall in der Historie bei 72,6%) berichtete als sekundärer Endpunkt über 39,3 Todesfällen/1 000 Personenjahre in der Gruppe mit Salzreduktion/-ersatz gegenüber 44,6 Todesfällen/1 000 Personenjahre in der Gruppe mit normalem Salzkonsum (RR 0,88 (95% KI 0,82; 0,95); $p < 0,001$; $n = 4\,172$ Todesfälle gesamt [56]).

Wie sich eine natriumarme im Vergleich zu einer natriumreichen Ernährung auf den Blutdruck bei Personen mit Hypertonie auswirkt, untersuchten Graudal et al. [53,55]. Unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit wurden der systolische und der diastolische Blutdruck durch die natriumreduzierte Kost im Vergleich zur natriumreichen Kost gesenkt [55]. Die Übersichtsarbeit ermittelte für die „white“ Population bei einer Reduktion der mittleren Natriumzufuhr durch die Intervention von 203 mmol/d auf 65 mmol/d eine Blutdrucksenkung von SBP: MD $-5,71$ mmHg (95% KI: $-6,67; -4,74$), $n = 88$ Studien, $n = 3\,998$ Patient*innen; DBP: MD $-2,87$ mmHg (95% KI: $-3,41; -2,32$), $n = 89$ Studien, $n = 4\,032$ Teilnehmende (hohe Qualität der Evidenz) [55]. Für die anderen betrachteten Strata wurde ein Hinweis auf möglicherweise höhere Effekte bei geringerer Sicherheit der Evidenz berichtet, da weniger Studien ermittelt werden konnten – „black“ Population: SBP: MD $-6,64$ mmHg (95% KI: $-9,00; -4,27$); DBP: MD $-2,91$ mmHg (95% KI: $-4,52; -1,30$), $n = 8$ Studien, $n = 398$ Teilnehmende bei einer Reduktion der mittleren Natriumzufuhr durch die Intervention von 195 mmol/d auf 66 mmol/d (geringe Qualität der Evidenz); „Asian“ Population: SBP: MD $-7,75$ mmHg (95% KI: $-11,44; -4,07$); DBP: MD $-2,68$ mmHg (95% KI: $-4,21; -1,15$), $n = 8$ Studien, $n = 254$ Teilnehmende bei einer Reduktion der mittleren Natriumzufuhr durch die Intervention von 217 mmol/d auf 103 mmol/d (moderate bis geringe Qualität der Evidenz) [55].

Längerfristige Effekte einer moderaten Salzreduktion im Vergleich zu keiner Intervention auf den Blutdruck untersuchten He et al. [54]. Die mediane Studiendauer betrug fünf Wochen (vier Wochen – ein Jahr). Die Intervention reduzierte im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Personen mit Hypertonie den systolischen Blutdruck (MD $-5,39$ mmHg (95% KI $-6,62; -4,15$), $I^2 = 61\%$, $n = 21$ Studien, Evidenzqualität hoch) und den diastolischen Blutdruck (MD $-2,82$ mmHg (95% KI: $-3,54$ to $-2,11$), $I^2 = 52\%$, $n = 22$ Studien, Evidenzqualität hoch). [54]

Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Was hat Salz mit dem Blutdruck zu tun?"
- Patientenblatt "Welche Rolle spielen Gewicht, Ernährung und Alkohol?"

(siehe Patientenblätter)

6.2 Gewichtsmanagement

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>6-3 evidenzbasiert</p> <p>Adipösen und übergewichtigen Patient*innen mit Hypertonie soll eine Gewichtsreduktion empfohlen werden.</p>	<p>↑↑</p>

Rationale

Die Evidenzqualität zur Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte durch Interventionen zum Gewichtsmanagement schätzt die Leitliniengruppe als sehr gering ein, in Bezug auf Blutdrucksenkung gering und für die Gewichtsreduktion moderat. Im klinische Alltag weisen Personen mit einer Hypertonie erfahrungsgemäß häufig Übergewicht oder Adipositas auf. Die in der systematischen Übersichtsarbeit identifizierten Effektgrößen des Blutdruckes und Gewichtes werden von der Leitliniengruppe als klinisch relevant eingestuft. In der klinischen Erfahrung hat sich gezeigt, dass durch eine Gewichtsreduktion unter Umständen auch die medikamentöse Therapie reduziert werden kann. Übergewicht und Adipositas gelten zudem als Risikofaktor für andere chronische Erkrankungen. In Zusammenschau dieser Aspekte spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus. Wichtig ist bei der Umsetzung eine wertschätzende Kommunikation, die Stigmatisierung vermeidet. Als sinnvolle Intervention erachtet die Leitliniengruppe dafür die Kombination aus einer Kalorienreduktion und der Steigerung der körperlichen Aktivität (siehe Kapitel 6.3 Körperliche Aktivität und Kapitel 6.4 Ernährung).

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung basiert auf einer in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeit [59,60] sowie der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Die Versorgungsrelevanz ergibt sich u. a. aus einer Publikation der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [61], die in einer gezielten Suche identifiziert wurde. In der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA-2014/2015-EHIS) wurde anhand einer zufällig gewählten Bevölkerungsstichprobe (n = 23 791) ermittelt, dass 46,7% (95% KI 45,6; 47,9) der Frauen und 61,6% (95% KI 60,3; 62,9) der Männer einen BMI von mehr als 25 kg/m² aufwiesen. [61] Dies bestätigt die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe – auch für Personen, die an einer Hypertonie erkrankt sind.

Evidenzbeschreibung

Die Effekte einer gewichtsreduzierenden Diät bei Personen mit Hypertonie untersuchten Semlitsch et al. [59]. Sie identifizierten acht Primärstudien, die verschiedene nichtmedikamentöse Interventionen, jeweils im Vergleich zu keiner Intervention, bei Personen mit einem mittleren Alter von 44 bis 66 Jahren über einen Zeitraum von sechs bis 36 Monaten betrachteten. In keiner der identifizierten Primärstudien wurde der Endpunkt Mortalität erfasst. Der Kompositendpunkt „Kardiovaskuläre Komplikationen und Wiederansetzen der antihypertensiven Therapie“ wurde in einer Studie mit 294 Teilnehmenden positiv durch die Intervention beeinflusst (HR 0,70 (95% KI 0,57; 0,87) Evidenzqualität sehr gering). [59] Im Update der systematischen Übersichtsarbeit von Semlitsch et al. 2021 wurden keine neuen Studien ermittelt und die Schlussfolgerungen gegenüber den vorherigen Versionen nicht verändert [60].

Die Auswirkungen auf den Blutdruck wurden in fünf der von Semlitsch et al. eingeschlossenen Primärstudien untersucht [59]. Durch die Intervention reduzierten sich der systolische (MD -4,5 mmHg (95% KI -7,2; -1,8), I² = 21%, n = 731, Evidenzqualität gering) und diastolische Blutdruck (MD -3,2 mmHg (95% KI -4,8; -1,5), I² = 35%, n = 731, Evidenzqualität gering). Auch das Körpergewicht konnte durch die Intervention im Vergleich zur Kontrolle reduziert werden (MD -4,0 kg (95% KI -4,8; -3,2); I² = 34%, 5 Studien, n = 880, Evidenzqualität moderat). [59]

Weiterführende Informationen

Für die anthropometrischen Messungen stehen u. a. der Body-Mass-Index (BMI), die Waist-to-Hip-Ratio, die Waist-to-Height-Ratio zur Verfügung. Für Referenzwerte verweist die Leitliniengruppe auf die WHO (www.who.int).

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Welche Rolle spielen Gewicht, Ernährung und Alkohol?" (siehe Patientenblätter)

6.3 Körperliche Aktivität

Empfehlung	Empfehlungsgrad
6-4 evidenzbasiert Patient*innen mit Hypertonie soll eine regelmäßige körperliche Aktivität in moderater Intensität empfohlen werden.	

Rationale

Die in den systematischen Übersichtsarbeiten errechneten Senkungen des Blutdruckes schätzt die Leitliniengruppe als klinisch relevant ein – trotz der moderaten bis geringen Evidenzqualität wegen der teilweise ausgeprägten Heterogenität der untersuchten Interventionen, des Verzerrungsrisikos der Primärstudien und der eingeschränkten Präzision durch geringe Fallzahlen. Darüber hinaus sieht die Leitliniengruppe in der identifizierten Evidenz Hinweise, dass auch klinisch relevante Langzeitendpunkte durch körperliche Aktivität positiv beeinflusst werden können (sehr geringe Evidenzqualität). Bei moderater körperlicher Aktivität erkennt sie wenig Schadenspotential, sofern dies in ärztlicher Absprache erfolgt. Regelmäßige körperliche Aktivität kann auch die Outcomes bei weiteren Erkrankungen verbessern und hat eine allgemein präventive Wirkung. Vor diesem Hintergrund spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Regelmäßige körperliche Aktivität wird von der Leitliniengruppe unabhängig von der Form als relevant angesehen. Wichtig ist dabei, dass die Präferenzen, Fähigkeiten und die bestehende körperliche Leistungsfähigkeit/Fitness der Betroffenen in die Auswahl der Aktivität einbezogen werden, so dass die Adhärenz gesteigert wird. Personen mit Hypertonie stehen hier verschiedene, auch messbare Unterstützungsmöglichkeiten zur Verfügung, die sie eigenständig nutzen können (z. B. Schrittzähler oder andere tragbare Geräte) – wobei auch hier eine Qualitätssicherung wichtig erscheint.

Als regelmäßig schätzt die Leitliniengruppe konsensbasiert einen Zeitumfang von mindestens zwei Stunden pro Woche ein. Wenn dieser möglichst gleichmäßig über die Woche verteilt ist, wird es als hilfreich und realistisch umsetzbar eingestuft.

Im Sinne der Adhärenzförderung, weist die Leitliniengruppe aus ihrer klinischen Erfahrung darauf hin, dass auch Alltagsaktivitäten mit moderaten Bewegungsumfängen, wie z. B. Spazierengehen, ein gesundheitsförderndes Potential haben können.

Mit moderater Intensität meint die Leitliniengruppe Aktivitäten, die die Betroffenen weder überlasten noch unterfordern. Zur Beurteilung der Intensität ist z. B. die Anwendung der Borg-Skala möglich.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die Empfehlung basiert auf der in der strukturierten sowie in einer systematischen Recherche identifizierten Evidenz und auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Die Versorgungsrelevanz ergibt sich u. a. aus zwei Publikationen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [62,63]. In der Studie GEDA 2014/2015-EHIS wurde auf Basis von Selbstangaben die körperliche Aktivität in der Freizeit und bei der Arbeit erfragt. Von 18 026 Teilnehmerinnen in einem Alter zwischen 18 und 64 Jahren arbeiten 47,5% (95% KI 46,1; 49,0) der Frauen und 47,2% (95% KI 45,6; 48,8) der Männer vorwiegend im Sitzen oder Stehen [63]. Die WHO-Empfehlung zur Ausdaueraktivität in der Freizeit erfüllten 42,6% (95% KI 41,3; 43,9) der Frauen und 48,0% (95% KI 46,6; 49,4) der Männer. Die WHO-Empfehlung zur Muskelkräftigungsaktivität erfüllten 27,6% (95% KI 26,7; 28,6) der Frauen und 31,2% (95% KI 30,2;32,3) der Männer. In diese Erhebung wurden 22 959 Teilnehmende einbezogen. [62]

Evidenzbeschreibung

Beeinflussung klinisch relevanter Endpunkt

Die in der strukturierten Recherche identifizierte systematische Übersichtsarbeit des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) identifizierte keine Primärstudien, die patient*innenrelevante Endpunkte untersuchten [64].

In der systematischen Recherche zur Wirksamkeit und Sicherheit von körperlicher Aktivität wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die den Einfluss auf den patient*innenrelevanten Endpunkt Mortalität untersuchte [65]. Hierin wurden sechs Kohortenstudien mit insgesamt 96 073 Teilnehmenden eingeschlossen. Die Studien wiesen eine starke Heterogenität auf, sodass die Ergebnisse narrativ zusammengefasst wurden. Die Interventionen waren hauptsächlich auf allgemeine körperliche Aktivität bzw. Freizeitaktivität begrenzt. Es ergaben sich in allen Primärstudien Hinweise für eine umgekehrte Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und kardiovaskulärer sowie der Gesamtmortalität. [65]

Beeinflussung des Surrogatendpunktes „Blutdruck“

Die Leitliniengruppe bezieht in ihre Entscheidungsfindung auch systematische Übersichtsarbeiten ein, die den Surrogatendpunkt „Blutdruck“ bei Personen mit Hypertonie untersuchten. Da in der systematischen Recherche eine Vielzahl von Publikationen identifiziert wurden, wurden vorab klinisch besonders relevante Interventionen priorisiert und die Ergebnisse dieser Arbeiten herangezogen.

Ausdauertraining: Die in der strukturierten Recherche identifizierte systematische Übersichtsarbeit des IQWiG [64] fand acht Primärstudien, die die Auswirkungen einer Steigerung der körperlichen Aktivität auf den Blutdruck bei Personen mit Hypertonie untersuchten. In vier Studien erfolgte ein supervidiertes Ausdauertraining und in vier eine Empfehlung zur Steigerung der körperlichen Aktivität. Das mittlere Alter lag zwischen 42 und 71,3 Jahren. Wegen der Heterogenität der Primärstudien wurde auf eine gepoolte Betrachtung verzichtet. Auf Basis der Ergebnisse erkennt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen blutdrucksenkenden Effekt des systolischen Blutdruckes. In fünf Studien reduzierte die Steigerung der körperlichen Aktivität diesen im Vergleich zur Kontrollgruppe um 5 bis 8 mmHg. In zwei Studien reduzierte sich der SBP um 15 mmHg während es in einer Studie es zu einer geringgradigen Blutdrucksteigerung kam. Hinsichtlich des diastolischen Blutdruckes ergab sich kein Anhaltspunkt für einen blutdrucksenkenden Effekt. Die Fallzahlen waren gering und es wiesen sechs Studien ein hohes und zwei ein geringes Verzerrungspotential auf. [64]

In der systematischen Recherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die verschiedene Formen des Ausdauertrainings bei Patient*innen mit Hypertonie untersuchten [66–68]. Ergänzend fand sich eine weitere Arbeit in einer Update-Recherche (2021) [69].

Die Blutdrucksenkung durch Walking im Vergleich zu keinem Trainingsprogramm bzw. keiner körperlichen Aktivität wurde aus insgesamt 73 Studien (5 763 Teilnehmende im Alter zwischen 16 und 84 Jahren) berichtet (Blutdruck (mittlere Differenz in mmHg (95% KI): systolisch -4,11 (-5,22 bis -3,01), n = 73 Studien, n = 5 060 Teilnehmende; moderate Evidenzqualität; diastolisch -1,79 (-2,51 bis -1,07), n = 60 Studien, n = 4 711 Teilnehmende; geringer Evidenzqualität) [69].

Die Wirksamkeit von Laufen im Vergleich zu keiner Intervention wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit untersucht, die 22 Studien mit insgesamt 736 Teilnehmenden einschloss [66]. Das mittlere Alter variierte zwischen 21 und 49 Jahren. Der mittlere systolische Blutdruck in Ruhe (WMD -5,6 mmHg (95% KI -9,1; -2,1); $I^2 = 62,2\%$) und der mittlere diastolische Blutdruck in Ruhe (WMD -5,2 mmHg (95% KI -9,0; -1,4) $I^2 = 87,7\%$) wurden durch die Intervention gesenkt. Unerwünschte Ereignisse wurden nicht untersucht. In den Kategorien Selektionsbias und Reportingbias lag häufig ein unklares Risiko vor. [66]

Verschiedene aerobe Interventionen wurden von Cao et al. im Vergleich zu keiner Intervention bei Personen mit Hypertonie untersucht [67]. Eingeschlossen wurden 14 Studien mit 860 Teilnehmenden. Das mittlere Alter variierte zwischen 39,7 und 83,4 Jahren. Obwohl die Interventionen heterogen waren, wurden die Studienergebnisse gepoolt. Durch die Intervention verbesserten sich der systolische (MD -12,26 mmHg (95% KI: -15,17; -9,34), $I^2 = 75\%$, n = 13 Studien, n = 757 Teilnehmende) sowie der diastolische Blutdruck (MD -6,12 mmHg (95% KI: -7,76; -4,48) $I^2 = 59\%$, n = 13 Studien, n = 757 Teilnehmende). Unerwünschte Ereignisse wurden nicht untersucht. Die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien variierte zwischen gut und unklar. [67]

Der Vergleich zwischen einem Intervalltraining in hoher Intensität mit einem moderaten kontinuierlichen Training wurde von Costa et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit vorgenommen [68]. Identifiziert wurden 9 Primärstudien mit 245 Teilnehmenden mit einer Hypertonie. Die Populationen wiesen heterogene Komorbiditäten auf.

Zwischen den beiden Interventionen ergab sich hinsichtlich des systolischen und des diastolischen Ruheblutdruckes kein Unterschied. Unerwünschte Effekte wurden in drei der eingeschlossenen Studien nicht untersucht, in drei Studien in den Populationen nicht vorgefunden und in drei Studien berichtet: Darunter waren drei muskuloskeletale Ereignisse, drei Ausschlüsse wegen aufgetretener Schmerzen und einem Myokardinfarkt. Als limitierend wird angesehen, dass in den Primärstudien häufig keine verdeckte Zuordnung und keine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt wurde. [68]

Krafttraining: In der systematischen Recherche wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten [70,71] identifiziert, die Krafttraining bei Personen mit Hypertonie untersuchten.

Inwieweit ein isometrisches Handgriff-Krafttraining mit niedriger Intensität im Vergleich zu Placebo, anderem körperlichen Training oder zu Handgriff-Krafttraining höherer Intensität den Blutdruck beeinflusst, untersuchten Loaiza-Betancur et al. [70] Eingeschlossen wurden Personen mit Hypertonie oder Prähypertonie ab einem Alter von 18 Jahren. Es wurden 10 RCT und eine Studie mit Parallelgruppendesign identifiziert. Die Kontrollinterventionen der eingeschlossenen Studien wurden nicht beschrieben. In der gepoolten Analyse haben sich in der Interventionsgruppe Hinweise für eine leichte Senkung des systolischen (MD -5,43 mmHg (95% KI, -8,47; -2,39), $I^2 = 67%$, $n = 11$ Studien, $n = 332$ Teilnehmende) und des diastolischen Blutdruckes (MD -2,41 mmHg (95% KI, -4,33; -0,48) $I^2 = 69%$, $n = 11$ Studien, $n = 332$ Teilnehmende) ergeben. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht untersucht. In den Kategorien Performance- und Detektionsbias wurde das Verzerrungsrisiko häufig als hoch eingeschätzt. [70]

Die Wirksamkeit eines dynamischen Krafttrainings als alleinige antihypertensive Therapie im Vergleich zu keiner Intervention untersuchten MacDonald et al. [71] bei Personen mit Hypertonie. Eingeschlossen wurden 64 kontrollierte Studien mit Teilnehmenden ($n = 2\,344$) ab 19 Jahren mit oder ohne kardiovaskuläre Begleiterkrankungen. Betrachtet wurden 71 Interventionen. In der Interventionsgruppe waren 28,7% hypertensiv, 52,7% prä-hypertensiv und 18,5% normotensiv. In der Kontrollgruppe waren 29,2% hypertensiv, 56,5% prä-hypertensiv und 15,8% normotensiv. Der Vergleich von Intervention mit Kontrolle ergab in einer Metaanalyse bei hypertensiven Personen Hinweise für eine Senkung des systolischen Blutdruckes (MD -5,7 mmHg (95% KI -9,0; -2,7), $n = 14$ Studien) und des diastolischen Blutdruckes (MD -5,2 mmHg (95% KI -8,4; -1,9), $n = 14$ Studien)). In einer weiteren Metaanalyse, in der die Effekte auf den diastolischen Blutdruck in Abhängigkeit von der Studienqualität untersucht wurden, ergaben sich Hinweise, dass die Blutdrucksenkung in qualitativ höherwertigen Studien weder klinisch relevant noch signifikant war (MD -0,3 mmHg (95% KI -2,5; 2,0) $n = 11$ Studien). Die klinische Heterogenität ist ausgeprägt und die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wird von den Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeit für 25 Vergleiche als gering, für 35 Vergleiche als mittelmäßig und für 11 Vergleiche als hoch eingeschätzt. [71]

Yoga, Tai Chi, Qigong: In der systematischen Recherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Yoga, Tai Chi oder Qigong evaluierten. Die Leitliniengruppe entschied sich nach der methodischen Bewertung der systematischen Übersichtsarbeiten, die Cochrane-Reviews heranzuziehen [72–74]. Deren eigentliches Ziel war es, die Primär- bzw. Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen zu untersuchen. Durch die ausführliche Berichterstattung der Baselinecharakteristika war es möglich, die eingeschlossenen Primärstudien zu identifizieren, die ausschließlich Patient*innen mit Hypertonie einschlossen und die Wirksamkeit der Interventionen zu beurteilen. Aufgrund der Heterogenität der untersuchten Interventionen wurde auf ein Pooling zumeist verzichtet. Die Fallzahlen der eingeschlossenen Primärstudien waren häufig klein. Die eingeschlossenen Primärstudien wurden von den Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeiten in den meisten Kategorien mit einem unklaren Risiko für Bias bewertet, teilweise auch mit einem hohen. [72–74]

Für Tai Chi [72] und Qigong [73] wurde jeweils ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne oder mit minimaler Intervention vorgenommen. Qigong beeinflusste in drei Studien den systolischen Blutdruck und in zwei Studien den diastolischen Blutdruck positiv [73]. Tai Chi beeinflusste in vier Studien den systolischen Blutdruck und in zwei Studien den diastolischen Blutdruck positiv [72]. Für die Intervention Yoga wurde von den Autor*innen des Cochrane-Reviews lediglich eine Primärstudie für Personen mit Hypertonie identifiziert, die die Ergebnisse der Kontrollgruppe nicht berichtete. Im Vorher-Nachher-Vergleich des systolischen und diastolischen Blutdruckes in der Interventionsgruppe ergaben sich Hinweise auf eine leichte Verbesserung. [74] Die Effektschätzer sind in den Evidenztabelle im Leitlinienreport [8] nachvollziehbar.

In keiner der eingeschlossenen Primärstudien der systematischen Übersichtsarbeiten wurden unerwünschte Effekte untersucht [72–74].

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Warum ist Bewegung gut für mich?" (siehe Patientenblätter)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
6-5 konsensbasiert Personen mit Hypertonie, die körperlich aktiv werden wollen oder sind, sollte eine Belastungsuntersuchung empfohlen werden, aus der Intensität, Dauer und Art der Aktivität (z. B. Rezept für Bewegung) abgeleitet werden können.	↑

Rationale

Mit der konsensbasierten Empfehlung werden hauptsächlich Sicherheitsaspekte adressiert. Ziel ist es, Menschen mit einer Belastungshypertonie zu identifizieren und zu verhindern, dass diese ein zu intensives Training durchführen. Erfahrungsgemäß kann die Anleitung der Betroffenen besser erfolgen, wenn zuvor der Kenntnisstand sowie die aktuelle körperliche Situation und Leistungsfähigkeit ermittelt wurden (Belastungsuntersuchung). Dabei werden ableitbare individuelle Trainingsbereiche ermittelt. Wegen der fehlenden Evidenz spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung stellt einen Expert*innenkonsens dar und beschreibt gute klinische Praxis.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Warum ist Bewegung gut für mich?" (siehe Patientenblätter)

6.4 Ernährung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
6-6 evidenzbasiert Personen mit Hypertonie sollte eine kalorienadaptierte Ernährung mit der richtigen Nährstoffdichte empfohlen werden.	↑

Rationale

Die identifizierte Evidenz lässt nach Einschätzung der Leitliniengruppe keine Aussagen zur Wirksamkeit von einzelnen Ernährungsinterventionen zu, wegen der sehr geringen Evidenzqualität und der insbesondere Ernährungsstudien inhärenten methodischen Limitationen. Gleichwohl erachtet es die Leitliniengruppe als möglich, durch eine ausgewogene, insbesondere kalorienadaptierte, Ernährung das Gewicht und auch die Entstehung und den Verlauf von Komorbiditäten günstig zu beeinflussen. Sie sieht wenig Schadenspotenzial darin, eine kalorienadaptierte Ernährung zu empfehlen, wenn diese Empfehlung wertschätzend und ohne Stigmatisierung kommuniziert wird. Die sehr geringe Evidenzqualität bei gleichzeitig wenig Schadenspotenzial begründen den abgeschwächten Empfehlungsgrad.

Aus der Erfahrung der Leitliniengruppe fällt es vielen Betroffenen schwer, ihre individuellen Ernährungsgewohnheiten, die häufig auch im Alltag und Familienleben etabliert sind, nachhaltig umzustellen. Sie erachtet es daher als hilfreich, die Betroffenen aktiv einzubeziehen. Die in den Studien berichteten Ernährungsformen (mediterran bzw. DASH) können Anhaltspunkte für eine Umstellung geben.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf der in der strukturierten Recherche identifizierten Evidenz [75,76] und beschreibt gute klinische Praxis. In der strukturierten Recherche wurden systematische Reviews zu mehrere unterschiedlichen Interventionen identifiziert, von denen die Leitliniengruppe solche mit klinischer Relevanz auswählte.

Evidenzbeschreibung

Die Wirksamkeit der DASH-Ernährung (Dietary Approaches to Stop Hypertension) im Vergleich zu keiner Intervention wurde vom IQWiG untersucht [76]. Identifiziert wurde ein multizentrischer RCT, der 810 Personen mit Hypertonie in einem mittleren Alter von 50 Jahren über 18 Monate untersuchte. Die DASH-Ernährung beinhaltete eine Reduktion der gesättigten Fette auf $\leq 7\%$ der Energiemenge und des Gesamtfettes auf $\leq 25\%$ der Energiemenge. Darüber hinaus wurde eine Ernährung mit Obst und Gemüse (9–12 Portionen/Tag) und fettarmen Milchprodukten (2–3 Portionen/Tag) angestrebt. Ergänzt wurde das Programm durch die komplexe Intervention mit den Zielen einer Kalorien-, Kochsalz- und Alkoholreduktion und einer Steigerung der körperlichen Aktivität. Das Verzerrungspotential für die Endpunkte „Änderung bezüglich einer antihypertensiven Medikation“ und „Dauer und Ausmaß der Blutdruckänderung“ wurde von den Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeit als niedrig eingeschätzt. Keiner der beiden Endpunkte wurde durch die Intervention im Vergleich zur Kontrolle signifikant beeinflusst. [76]

Die Effektivität einer mediterranen Ernährung als Primär- oder Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen untersuchten Rees et al. [75]. Sie identifizierten einen RCT, der 180 Personen mit Hypertonie einschloss. Die Vergleichsintervention war eine Ernährung mit reduziertem Fettanteil. Nach zwei Jahren war das Risiko für einen Schlaganfall durch die Intervention nicht signifikant beeinflusst (Intervention (1/90) vs. Kontrolle (3/90); nicht-adjustierte RR 0,33 (95% KI 0,04; 3,14), n = 1 Studie, n = 180 Teilnehmende). Die Studien wiesen zumeist ein unklares Verzerrungsrisiko auf. [75]

Weiterführende Informationen

Für die Beurteilung der Nährstoffdichte fließen neben Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen auch Vitamine und Spurenelemente ein. Dazu verweist die AG auf die Angaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (www.dge.de).

Darüber hinaus spricht die S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-024.html) eine Ernährungsempfehlung zur allgemeinen kardiovaskulären Prävention aus.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Welche Rolle spielen Gewicht, Ernährung und Alkohol?" (siehe Patientenblätter)

6.5 Tabakkonsum

Empfehlung	Empfehlungsgrad
6-7 evidenzbasiert Personen mit Hypertonie soll empfohlen werden, das Rauchen aufzugeben und passive Tabakexposition möglichst zu vermeiden.	

Rationale

Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass durch den Rauchverzicht keine Therapie der Hypertonie erfolgt, sondern ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen ausgeschlossen werden soll.

Neben den identifizierten epidemiologischen Daten der GBE nimmt die Leitliniengruppe als Versorgungsproblem war, dass trotz Präventionsbestrebungen weiterhin viele Personen mit Hypertonie rauchen. Aus der Global Burden of Disease-Studie geht hervor, dass sowohl das Rauchen als auch ein erhöhter Blutdruck mit einem erhöhten attributablen Risiko für Tod einhergehen. Daraus schlussfolgert die Leitliniengruppe, dass es besonders wichtig ist, die Kombination beider Risikofaktoren zu verhindern und spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung aus. Sie sieht in einer ärztlichen Empfehlung zum Tabakverzicht zudem kein Schadenspotenzial, wenn diese Empfehlung in wertschätzender Kommunikation erfolgt, die Stigmatisierung vermeidet.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

In der strukturierten Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, in der sich die Effekte einer Intervention zum Rauchverzicht auf patient*innenrelevante Endpunkte, die antihypertensive Medikation oder hinsichtlich des Surrogatparameters Blutdruck nicht bewerten ließen [77].

Daher wurden die klinische Erfahrung sowie epidemiologische Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) [78] und die Auswertungen der Global Burden of Disease-Studie [79] herangezogen, die jeweils gezielt recherchiert wurden.

Evidenzbeschreibung und Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Aus den Erhebungen der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ 2014/2015-EHIS (GEDA 2014/2015-EHIS) [78] geht hervor, dass in Deutschland 20,8% der Frauen (95% KI 19,9; 21,7) und 27,0% der Männer (95% KI 25,9; 28,1) rauchen oder gelegentlich rauchen. Befragt wurden 23 960 Teilnehmenden ab 18 Jahren mit ständigem Wohnsitz in Deutschland. Es handelt sich bei den Angaben um eine Selbstauskunft [78].

Die Auswertungen der Global Burden of Disease-Studie für das Jahr 2019 [79] weisen darauf hin, dass zu den weltweit wichtigsten Level-2-Risikofaktoren für attributable Todesfälle ein hoher systolischer Blutdruck, gefolgt von Tabakkonsum zählen – mit geschätzt 10,8 Millionen Todesfällen (19,2% [95% KI 16,9; 21,3 %]) beziehungsweise 8,71 Millionen Todesfällen (15,4% (95% KI 14,6; 16,2 %)) bezogen auf alle Todesfälle im Jahr 2019 [79]

Weiterführende Informationen

Für die Diagnostik des Rauchverhaltens und die Interventionen gegen das Tabakrauchen wird auf die Empfehlung der S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums verwiesen (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html).

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Warum hilft es, aufs Rauchen zu verzichten?" (siehe Patientenblätter)

6.6 Alkoholkonsum

Empfehlung	Empfehlungsgrad
6-8 evidenzbasiert Personen mit Hypertonie sollte empfohlen werden, die Grenzen des risikoarmen Alkoholkonsums nicht zu überschreiten.	↑

Rationale

Die in der strukturierten Recherche identifizierte Evidenz zum Effekt von Interventionen zur Alkoholreduktion bei Hypertonie (geringe bis sehr geringe Evidenzqualität) ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe nicht geeignet, den Stellenwert von Alkoholverzicht bei Hypertonie abschließend zu beantworten. Insbesondere, weil unklar bleibt, ob die ausbleibenden Effekte auf die jeweilige Intervention oder den Alkoholverzicht an sich zurückzuführen sind. Die Leitliniengruppe schätzt den in der epidemiologischen Studie berichteten Alkoholkonsum als hoch ein. Dies betrifft aus ihrer klinischen Erfahrung auch Personen mit Hypertonie. Sie sieht im Alkoholkonsum einen Risikofaktor für die Entstehung einer Hypertonie. Hierbei sind die Aktivierung des Sympathikus sowie die erhöhte Kalorienzufuhr pathophysiologische Faktoren. Zudem verweist sie auf weitere negative Effekte des Alkoholkonsums (z. B. Lebertoxizität). Sie sieht kein Schadenspotenzial in der ärztlichen Empfehlung zum risikoarmen Alkoholkonsum, wenn diese wertschätzend und ohne Stigmatisierung kommuniziert wird. Da bisher jedoch nur wenige Daten zu alkoholreduzierenden Interventionen aus RCTs bezüglich patient*innenrelevanter Endpunkte vorliegen, entscheidet sich die Gruppe für einen abgeschwächten Empfehlungsgrad.

Evidenzbasis und Versorgungsproblem

Die in der strukturierten Recherche identifizierte Evidenz [80–82] wurde als ungeeignet eingeschätzt, um die Frage zu beantworten. Für die Empfehlung wurden daher hauptsächlich die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe sowie die epidemiologischen Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [83] herangezogen.

Die Versorgungsrelevanz ergibt sich u. a. aus der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ 2014/2015-EHIS (GEDA 2014/2015- EHIS) [83], die auf Selbstangaben von 23 561 Personen ab 18 Jahren basiert. Mindestens wöchentlicher Konsum riskanter Alkoholtrinkmengen wurde von 13,8% (95% KI 13,0; 14,7) der Frauen und von 18,2% der Männer (95% KI 17,3; 19,1) berichtet [83].

Evidenzbeschreibung

Ob Interventionen, die den Alkoholkonsum reduzieren, im Vergleich zu keiner Intervention einen Nutzen auf klinisch relevante Endpunkte bei Personen mit Hypertonie haben, wurde von Acin et al. [81] untersucht. Es wurde ein RCT mit 269 Teilnehmenden identifiziert, in dem eine kognitiv-behaviorale Intervention im Vergleich zur Kontrolle keine Auswirkungen auf die Gesamtmortalität (RR 0,72 (95% KI 0,16; 3,17) Evidenzqualität gering) und auf kardiovaskuläre Ereignisse (RR 0,80 (95% KI 0,36; 1,79) Evidenzqualität sehr gering) zeigte. [81]

Während die konsumierte Alkoholmenge durch die Intervention im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert werden konnte (MD 191,33g (95% KI 85,36; 297,30g), keine Bewertung der Evidenzqualität erfolgt), zeigten sich keine Unterschiede in der Reduktion des systolischen (MD -0,92mmHg (95% KI -5,66; 3,82mmHg), Evidenzqualität sehr gering) und des diastolischen Blutdruckes (MD 0,98 mmHg (95% KI -1,69; 3,65mmHg), Evidenzqualität gering) [81].

Die dosisabhängigen Kurzzeiteffekte des Alkoholkonsums auf den Blutdruck wurden von Tasmin et al. [82] bei Patient*innen mit Hypertonie im Vergleich zu Placebo untersucht. Identifiziert wurden 5 Primärstudien, die sich alle durch eine sehr geringe Fallzahl auszeichneten und die aufgrund der Heterogenität nicht gepoolt werden konnten. Die Leitliniengruppe erachtet die Aussagekraft der Ergebnisse nicht als ausreichend, um sie für die Empfehlungsbegründung heranzuziehen [82].

Der IQWiG-Report aus dem Jahr 2011 [80] identifizierte dieselbe Primärstudie wie Acin et al. [81].

Weiterführende Informationen

Für die Diagnostik und die Behandlung bei Verdacht auf alkoholbezogene Störungen wird auf die S3-Leitlinie "Alkoholbezogene Störungen: Screening, Diagnose und Behandlung" verwiesen (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html).

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Welche Rolle spielen Gewicht, Ernährung und Alkohol?" (siehe Patientenblätter)

6.7 Entspannungsverfahren

Empfehlung	Empfehlungsgrad
6-9 evidenzbasiert Patient*innen mit Hypertonie sollten Entspannungsverfahren empfohlen werden.	↑

Rationale

Die Leitliniengruppe erkennt in der Anwendung von Entspannungsverfahren kein Schadenspotential. Sie sieht basierend auf den vorliegenden Daten ein Potential zur Blutdruckverbesserung, auch wenn die Ergebnisse über die Studien inkonsistent waren. Je nach untersuchtem Verfahren (z. B. Tai-Chi, Yoga weitere komplexe Interventionen) zeigten sich unterschiedlich starke Effekte bei unterschiedlicher Evidenzqualität (moderat bis sehr gering). Die Leitliniengruppe hält es für plausibel anzunehmen, dass die individuellen Präferenzen bei der Auswahl des Verfahrens vorrangig sind. Es wird als wichtig erachtet, dass Anspannung – ob durch körperliche Aktivität oder Alltagsstress - und Entspannung im Gleichgewicht sind. Für Erkrankte, denen es schwerfällt, sich Entspannungsverfahren zuzuwenden, sind pragmatischere Verfahren hilfreich. Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse und der geringen Evidenzqualität bei gleichzeitig nicht anzunehmendem Schadenspotential spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf der in der systematischen Recherche identifizierten Evidenz [84,85] und auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Evidenzbeschreibung

Die Wirksamkeit von Entspannungsverfahren im Vergleich zu keiner Therapie bzw. Placebo bezüglich klinisch relevanter Endpunkte bei Patient*innen mit Hypertonie wurde in einem NICE-Review untersucht [84]. Identifiziert

wurde ein RCT, die eine komplexe Intervention aus Atemübungen, Muskelentspannung und Meditation untersuchte. Die Fallzahl (n = 103) war gering und es gab nur wenige Ereignisse. Bei sehr geringer Evidenzqualität errechneten sich durch die Intervention keine Effekte auf die Endpunkte Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Angina pectoris. [84]

In einem IQWiG-Report aus dem Jahr 2011 [85] wurde die Wirksamkeit von Stressbewältigungsverfahren im Vergleich zu keiner Intervention untersucht und 16 Primärstudien mit insgesamt 1100 Teilnehmenden eingeschlossen. Die untersuchten Interventionen waren heterogen und enthielten teilweise mehrere Komponenten. Eine Einschätzung von patient*innenrelevanten Endpunkten war auf dieser Datenbasis für die Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeit nicht möglich. [85]

Aufgrund der Heterogenität der Interventionen verzichteten die Autor*innen des IQWiG-Reports [85] auf eine gepoolte Betrachtung der Effekte der Intervention auf den Blutdruck. Die mittlere diastolische Blutdrucksenkung variierte zwischen -10 und +1 mmHg. In 13 Studien lagen die Punktschätzer zugunsten der Intervention, in sechs Studien ergab sich eine statistisch signifikante diastolische Blutdrucksenkung. Die Punktschätzer der mittleren systolischen Blutdruckänderung variierten zwischen -12 und +10 mmHg, wobei sich in fünf Studien eine statistisch signifikante Blutdrucksenkung ergab. [85]

Die Evidenz zu Yoga, Tai Chi und Qigong ist im Kapitel 6.3 Körperliche Aktivität dargestellt.

6.8 Schulung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
6-10 evidenzbasiert Patient*innen mit Hypertonie sollen strukturierte Schulungen zu Schlüsselthemen und Selbsthilfekompetenzen (siehe Tabelle 12) empfohlen und vermittelt werden.	

Rationale

Aus der identifizierten Evidenz ergeben sich bei sehr geringer Evidenzqualität Hinweise für positive Auswirkungen von Schulungsmaßnahmen auf die Adhärenz und die Blutdruckkontrolle. Die herangezogenen Studien weisen häufig ein unklares oder hohes Verzerrungsrisiko auf. Gleichzeitig stärkt vermehrtes Wissen zum Selbstmanagement und zur Erkrankung die Autonomie der Erkrankten. Insbesondere sind Kompetenzen wie die Blutdruckselbstmessung zentral für die Therapiesteuerung und das Monitoring. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht.

Die Leitliniengruppe sieht einen großen Versorgungsbedarf darin, Schulungen häufiger in Deutschland anzubieten (siehe Tabelle 12). Viele Betroffene äußern einen Wunsch nach Schulungen. Zudem lässt sich die Adhärenz zur Therapie aus Sicht der Gruppe durch ein besseres Verständnis der Erkrankung erhöhen. Damit und mit der Förderung der Autonomie durch die Vermittlung von krankheitsrelevantem Wissen begründet sich der starke Empfehlungsgrad.

Tabelle 12: Inhalte von Schulungen für Personen mit Hypertonie

Inhalte von Schulungen für Personen mit Hypertonie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selbstmessung des Blutdruckes ▪ Lebensstiloptimierung (siehe Empfehlung 6-2 bis 6-9) ▪ Förderung des Krankheitsverständnisses (siehe Empfehlung 5-4 und 5-5) ▪ Vermittlung von Grundlagen der Pathophysiologie und der medikamentösen Therapie ▪ Selbstanpassung der medikamentösen Therapie (siehe Empfehlung 5-10) ▪ Wiedervorstellungsintervall ▪ Umgang mit Notfallsituationen

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf der in der strukturierten Recherche identifizierten Evidenz [36,50,86] sowie auf klinischen Überlegungen und dem ethischen Prinzip der Autonomie.

Evidenzbeschreibung

Nieuwlaat et al. [50] untersuchten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit, welche Interventionen adhärenzfördernde Effekte zeigen. Sie identifizierten einen RCT mit 197 Personen mit Hypertonie, der eine komplexe Intervention evaluierte, die eine von Krankenhauspharmazeut*innen durchgeführte Schulungsmaßnahme enthielt. Die Kontrollgruppe erhielt eine übliche Krankenhausbehandlung. Das Verzerrungsrisiko wurde von den Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeit als gering eingestuft. Es ergaben sich Hinweise, dass durch die komplexe Intervention, der Anteil der Personen mit kontrollierten Blutdruckwerten erhöht und der Anteil derer mit geringer Adhärenz verringert werden konnten. [50]

Interventionen, die die Kontrolle des Blutdruckes bei Personen mit Hypertonie verbessern, untersuchten Glynn et al. [36]. Identifiziert wurden 20 RCTs, die klinisch heterogen waren und lediglich auf einen Trend für eine Verbesserung der Blutdruckkontrolle hinwiesen (1471/4057 vs. 1 561/3 893; OR 0,83 (95% KI 0,75; 0,91), I = 8%, n = 7 RCT). Die Studienqualität wird von den Autor*innen des systematischen Reviews überwiegend als gering bewertet. [36]

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2004 [86] hat eine Studie eingeschlossen, die Präsenzs Schulungen bei 110 Teilnehmenden untersuchte. Hier ergaben sich ebenfalls lediglich Hinweise, dass die Adhärenz sich durch die Intervention besserte (93% vs. 69%). Die Studie wies ein unklares Verzerrungsrisiko in den Kategorien Randomisierung und Verblindung der Endpunkterhebung auf. [86]

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die Leitliniengruppe verweist auf die Kapitel 5.5 Selbstmanagement und 5.2 Partizipative Entscheidungsfindung. Ziel ist es, die Betroffenen soweit möglich und gewünscht in die Entscheidungsprozesse, die die Krankheit betreffen, einzubeziehen. Aus Sicht der Leitliniengruppe ist dies besser umsetzbar, wenn Erkrankte gut über ihre Erkrankung informiert sind. Dazu bieten Schulungen eine Gelegenheit. Die Leitliniengruppe trägt daher auf Grundlage ihrer klinischen Erfahrung konsensbasiert in Tabelle 12 Aspekte zusammen, die sie für eine Schulung als wichtig erachtet. Insbesondere das Krankheitsverständnis verbessere aus ihrer klinischen Erfahrung die Adhärenz z. B. zu einer Lebensstiloptimierung.

Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Soll ich an einer Schulung teilnehmen?"
- Patientenblatt "Wie messe ich meinen Blutdruck richtig?"
- Patientenblatt "Was tun, wenn der Blutdruck plötzlich viel zu hoch ist?"
- Patientenblatt "Wie schaffe ich es, an meiner Behandlung dranzubleiben?"
- Patientenblatt "Wie kommt es zu Gefäßschäden und Folgeerkrankungen?"

(siehe Patientenblätter)

6.9 Telemedizin

Zu Telemedizinischen Anwendungen siehe Kapitel 4 Monitoring.

7 Medikamentöse Therapie

7.1 Hinweis zum Off-Label-Use

Die in der NVL empfohlenen Therapieoptionen sind nicht immer für alle adressierten Patient*innengruppen, Indikationen oder Dosierungen zugelassen. Empfehlungen oder Angaben, die einen möglichen Off-Label-Use beinhalten, sind in der NVL nicht gesondert gekennzeichnet. Für den jeweils aktuellen Zulassungsstatus verweist die Leitliniengruppe auf die Fachinformationen der Hersteller.

Unter „Off-Label-Use“ wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden.

Um die Wirkstoffe als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- nachgewiesene Wirksamkeit;
- günstiges Nutzen-Risikoprofil;
- fehlende Alternativen – Heilversuch.

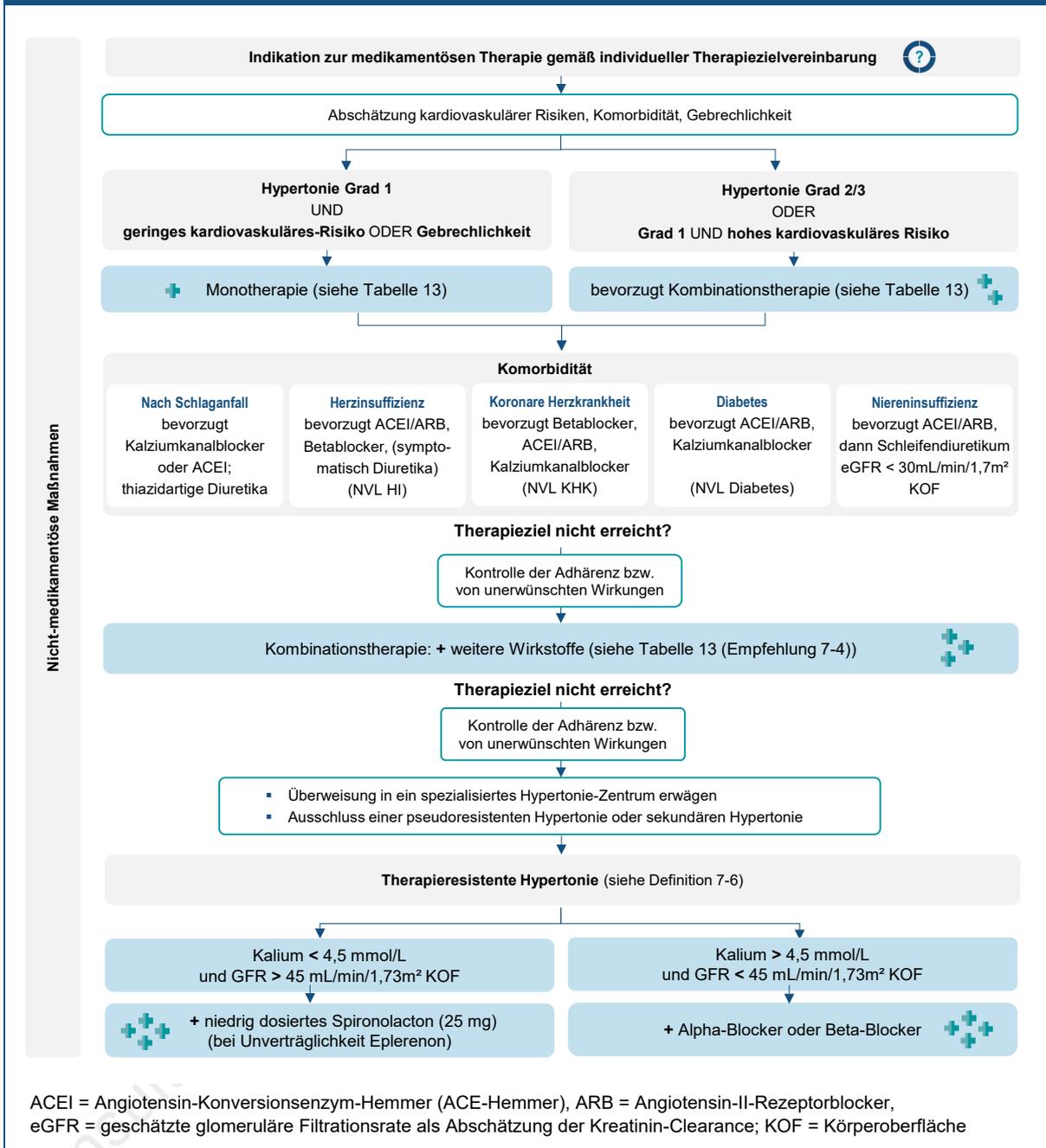
Weiterhin haben die Behandelnden eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (z. B. keine Herstellerhaftung) im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung.

Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt.

7.2 Algorithmus medikamentöse Therapie der Hypertonie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-1 evidenzbasiert Ist bei Menschen mit Hypertonie unter Berücksichtigung <ul style="list-style-type: none">▪ der individuellen Therapieziele und▪ der nichtmedikamentösen Therapie eine medikamentöse Therapie indiziert, soll der Therapie-Algorithmus (siehe Abbildung 5 sowie Tabelle 13) angewendet werden.	↑↑

Abbildung 5: Algorithmus medikamentöse Therapie



7.2.1 Wirkstoffklassen der ersten Wahl

Tabelle 13: Wirkstoffklassen der ersten Wahl (in alphabetischer Reihenfolge)

Wirkstoffklasse	Kommentar	Häufige unerwünschte Wirkungen
Angiotensin-Konversionsenzymhemmer (ACE-Hemmer, ACEI)/ Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)	<ul style="list-style-type: none"> zu ACEI bessere Datenlage als ARB [87] Wirksamkeit: ARB im Vergleich zu ACEI nicht statistisch signifikant unterlegen [88] ARB bessere Verträglichkeit als ACEI in Bezug auf unerwünschte Wirkungen wie Husten erste Wahl auch bei Komorbidität Diabetes/metabolischem Syndrom und chronischer Herzinsuffizienz teratogen, kein Einsatz bei (geplanter) Schwangerschaft 	Hyperkaliämie, Angioödem Reizhusten (insbesondere ACEI)
Kalziumkanalblocker	<ul style="list-style-type: none"> gute Verträglichkeit, aber schlechtere Datenlage insgesamt (gute Datenlage für Schlaganfall) [87] beste Alternative oder Kombination zu Angiotensin-II-Rezeptorblocker/ ACE-Hemmer bei Diabetes/ metabolischem Syndrom, da metabolisch neutral Ödembildung in Kombination mit ARB oder Renin-Inhibitor verringert 	Ödembildung (insbesondere bei Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern) Bradykardie (insbesondere bei Non- Dihydropyridin-Kalziumkanalblockern) Migräne
Thiazid-artige Diuretika oder Thiazide	<ul style="list-style-type: none"> gute Wirksamkeit [87] Chlortalidon und Indapamid sind stärker und länger wirksam als Hydrochlorothiazid in niedriger Dosierung (bis 25 mg/d) [89–91] 	potenzielle Nebenwirkungen/ Risiken beachten: <ul style="list-style-type: none"> Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (v.a. Hypokaliämie und Hyponatriämie) Adhärenzproblematik durch Diurese Erhöhung der Blutglukose, der Triglycderide und des Diabetesrisikos (besonders in höheren Dosierungen) Photosensibilisierung mit erhöhtem Risiko für weißen Hautkrebs als Klasseneffekt zu vermuten

Rationale

Der Algorithmus (Abbildung 5) beruht auf den klinischen Einschätzungen der Leitliniengruppe sowie auf systematisch ermittelter Evidenz. Für die Wirkstoffe der ersten Wahl wurde dabei der Fokus auf die im deutschen Versorgungsalltag am häufigsten verordneten Wirkstoffgruppen gelegt (Tabelle 13). Ergänzt werden weitere Wirkstoffklassen, die nachgelagert oder zusätzlich in der Therapie Verwendung finden (Tabelle 19).

Wirkstoffklassen der ersten Wahl

Aus der systematisch recherchierten Evidenz lässt sich prinzipiell die Wirksamkeit von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ARB), Angiotensin-Konversionsenzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer), Kalziumkanalblockern, Thiaziden bzw. thiazidartigen Diuretika und Betablockern bei Hypertonie ableiten, wobei die Effekte gegenüber Placebo auf die priorisierten Endpunkte (Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse) unterschiedlich groß sind (hohe bis geringe Evidenzqualität) [87,88,92,93]. Die teils geringe Evidenzqualität für Kalziumkanalblocker und Beta-Blocker ergibt sich unter anderem aus inkonsistenten bzw. unpräzisen Effekten.

Für ACE-Hemmer wird die Datenlage insgesamt besser bewertet, für Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ARB, Sartane) sieht die Leitliniengruppe ein günstigeres Nebenwirkungsprofil (insbesondere bezüglich Husten und Angioödem) [88].

Direkte Vergleiche von Beta-Blockern mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems (RAS-Inhibitoren) geben Anhaltspunkte für einen geringeren Therapieeffekt bei der Prophylaxe des Schlaganfalls, wobei diese nicht sehr sicher sind [92]. Da andere gut geprüfte Wirkstoffe zur Verfügung stehen [87,94], sieht die Leitliniengruppe keine primäre Indikation für Betablocker bei Hypertonie, wenn nicht weitere kardiale Erkrankungen vorliegen.

Die antihypertensive Wirksamkeit von thiazidartigen Diuretika (Chlorthalidon/Indapamid) wird insgesamt besser bewertet als die von Hydrochlorothiazid in der üblichen Dosierung – Ableitung aus Ergebnissen systematischer Übersichtsarbeiten zu randomisierten kontrollierten Studien und/oder Beobachtungsstudien mit Anhaltspunkt für eine geringe Evidenzqualität (siehe Absatz Diuretikavergleiche) [89–91]. Die Rate an unerwünschten Wirkungen (UAW) wurde als nicht signifikant verschieden beurteilt [89–91]. Für den direkten Vergleich der thiazidartigen Diuretika untereinander (Chlorthalidon vs. Indapamid) konnten im Rahmen der systematischen Recherche keine randomisierten Vergleiche identifiziert werden. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass hohe Diuretikadosierungen in der Versorgungspraxis nicht mehr üblich sind. Thiazidartige Diuretika (Chlorthalidon oder Indapamid) sowie Thiazide (Hydrochlorothiazid) in niedriger Dosierung werden als Therapieoptionen der ersten Wahl im Algorithmus abgebildet, wobei die thiazidartigen Diuretika, wenn möglich, bevorzugt eingesetzt werden.

Aus diesen Überlegungen leitet die Leitliniengruppe die Wirkstoffklassen der 1. Wahl laut Tabelle 13 ab.

Zur therapieresistenten Hypertonie siehe Kapitel 7.3 Medikamentöse Therapie der therapieresistenten Hypertonie sowie Abbildung 5.

Zu weiteren Wirkstoffklassen siehe Tabelle 19 und Tabelle 20. Hier werden blutdrucksenkende Effekte im Vergleich zu Placebo oder anderen antihypertensiv wirksamen Wirkstoffen berichtet [87,95–103] (moderate, teils geringe Evidenzqualität). Daher werden sie als nachgelagerte oder ergänzende Therapieoptionen bzw. als Therapieoptionen bei speziellen Personengruppen aufgenommen.

Wirkstoffwahl

Zur Wirkstoffwahl siehe Empfehlung 7-2.

Kombinationstherapie

Aus der identifizierten Evidenz lässt sich nicht ableiten, für wen eine Kombinationstherapie in Bezug auf Mortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse vorteilhaft ist [104,105]. Anhaltspunkte auf einen Vorteil bezüglich Mortalität und kardiovaskulärer Ereignissen ergeben sich bei sehr geringer Evidenzqualität für Menschen mit Hypertonie und Komorbidität Diabetes mellitus, wobei dieser ggf. auf Menschen mit hohem kardiovaskulären Risiko extrapolierbar ist. Eine Entscheidung zur medikamentösen Mono- sowie Kombinationstherapie richtet sich daher nach den individuellen Charakteristika der Betroffenen – insbesondere Alter bzw. Gebrechlichkeit, Komorbidität bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren sowie dem Ausgangsblutdruck bzw. dem Erreichen des Zielblutdrucks. Zudem spielt die Adhärenz eine Rolle (siehe auch Kapitel 5 Partizipative Entscheidungsfindung und Therapieplanung).

Ab einer Hypertonie Grad 2 (systolischer Blutdruck von 160 mmHg, siehe auch Tabelle 2) empfiehlt die Leitliniengruppe bevorzugt eine Kombinationstherapie, insbesondere auch wegen der blutdrucksenkenden Effekte und weil erfahrungsgemäß oft eine intensivere Therapie nötig ist, um das individuell vereinbarte Blutdruckziel zu erreichen (zur Dosissteigerung siehe auch Empfehlung 7-4). Bei entsprechender Kontrolle ist auch der Start mit einer Substanz und in der Folge ggf. das Hinzufügen eines zweiten Wirkstoffs möglich.

Eine Empfehlung zur Anwendung der Wirkstoffe in freier Kombination oder als Fixkombination lässt sich auf Basis der Daten nicht eindeutig ableiten. Es ergeben sich bezüglich Adhärenz und Persistenz – bei sehr geringer Evidenzqualität – Hinweise auf einen Vorteil der Kombinationstherapie (Kapitel 7.2.2.1 Wirkstoffwahl und Kombination).

Therapieanpassung

Zur Therapieeskalation siehe Empfehlung 7-3.

Stellenwert nichtmedikamentöser Maßnahmen

In der Regel sind nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapie komplementäre Säulen der Therapie (siehe auch Kapitel 6 Nichtmedikamentöse Therapie). Ob in Einzelfällen zunächst eine Ausschöpfung nichtmedikamentöser Maßnahmen sinnvoll sein kann, hängt von patientenindividuellen Faktoren ab.

Bezüglich des individuell zu vereinbarenden Blutdruckzielwertes siehe Abbildung 3.

Patientenmaterialien

- Patientenblatt "Was sind die wichtigsten Medikamente?"
- Patientenblatt "Wie kommt es zu Gefäßschäden und Folgeerkrankungen?"

(siehe Patientenblätter)

Evidenzbasis

In die Diskussion einbezogen wurden die Ergebnisse einer strukturierten Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten - u. a. Evidenzberichte der Cochrane Collaboration [87,88,92,93,95–102,104,106–116] und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [103,105,117,118]. Zusätzlich diskutiert wurde die Evidenz des Mediaktionskatalogs 2021 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) [119].

Ergänzend erfolgten systematische Literaturrecherchen zu weiteren relevanten Schlüsselfragen [8]: Einnahmezeitpunkten (systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte kontrollierte Studien sowie Kohortenstudien) [120–133], Fixkombination mit Diuretika vs. der freien Kombination der entsprechenden Wirkstoffe (Kohortenstudien) [134–141], Low-Ceiling-Diuretika-Vergleiche (systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte kontrollierte Studien sowie Kohortenstudien) [89–91,142–148].

Die Auswertung der Evidenz konzentrierte sich auf die für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Wirkstoffgruppen, wobei Angiotensin-II-Rezeptorblocker (AT1-Rezeptor-Antagonisten, Sartane), Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Beta-Adrenozeptorantagonisten (Betablocker), Kalziumkanalblocker, Diuretika sowie deren Kombinationen als die größten Gruppen unter den Antihypertensiva gelten [149,150]. In der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland wurden 2020 dabei am häufigsten die ACE-Hemmer (6 050 Mio. therapeutische Tagesdosen (DDD)) gefolgt von den Sartanen (Gruppe der Angiotensin-II-Rezeptorblocker) (4 373 Mio. DDD), Calciumantagonisten (Kalziumkanalblocker) (2 589 Mio. DDD), Betablockern (2 192 Mio. DDD) und Diuretika (1 935 Mio DDD) verordnet [150].

Zudem wurden die klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe genutzt, um die Themen nach Relevanz zu priorisieren. Eine detaillierte Beschreibung der herangezogenen Evidenz findet sich in den jeweiligen Unterkapiteln.

Evidenzbeschreibung

Zur Beschreibung der Evidenz der Wirkstoffe der ersten Wahl wurden fünf systematische Übersichtsarbeiten herangezogen [87,88,92,93,151], wobei eine Arbeit zur nachgelagerten Bewertung der Betablocker gegenüber den Wirkstoffklassen der ersten Wahl führte (Tabelle 13) [92]. Zu den Betablockern siehe Kapitel 7.2.3 Weitere Wirkstoffklassen und spezifische Therapie. Ergänzend wurden drei weitere Übersichtsarbeiten aus der systematischen Recherche zu Low-Ceiling-Diuretika-Vergleichen herangezogen [89–91].

Wirkstoffklassen

Wright et al. 2018 berichtete zur Mortalität, Morbidität, Blutdruckdifferenz sowie zu Therapieabbrüchen auf Grund von unerwünschten Wirkungen von ACE-Hemmern, Betablockern, Kalziumkanalblockern sowie Thiazid- bzw. thiazidartige Diuretika in unterschiedlicher Dosierung (niedrig und hochdosiert) gegenüber Placebo oder keiner medikamentösen Therapie (AMSTAR-II-Bewertung „moderate“, n = 24 eingeschlossene RCT, n = 58 040 Teilnehmenden, mittleres Alter 56 Jahre, mittlere Beobachtungsdauer 3-5 Jahre; Tabelle 14) [87]. Diese Arbeit fand keine den Einschlusskriterien entsprechenden Studien zu Alpharezeptorblockern (siehe Tabelle 19) sowie Angiotensin-II-Rezeptorblockern [87]. Zu Blutdruckdifferenzen von Angiotensin-II-Rezeptorblockern gegenüber Placebo berichteten Heran et al. 2008 (maximale systolische/diastolische Blutdruckdifferenz zwischen -6/-3 mmHg und -10/-7 mmHg; Gesamtklassenschätzer systolisch -9,31 mmHg (95 % KI -10,25 bis -8,37 mmHg)/diastolisch -6,22 mmHg (95 % KI -6,82, -5,62 mmHg)) [151].

Einen Vergleich zwischen Angiotensin-II-Rezeptorblockern (ARB) gegenüber ACE-Hemmern (ACEI) in Bezug auf die Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Therapieabbruch auf Grund unerwünschter Wirkungen untersuchten Li et al. 2014 (AMSTAR-II-Bewertung „low“, n = 9 Studien, wobei n = 8 Studien mit n = 10 963 Teilnehmenden in die Metaanalysen eingeschlossen wurden) [88]. Für die Endpunkte wurden berichtet:

- Gesamtmortalität RR 0,98 (95% KI 0,88-1,10), n = 5 Studien (ARB vs. ACEI)
- kardiovaskuläre Mortalität RR 0,98 (95% KI 0,85-1,13), n = 4 Studien (ARB vs. ACEI)
- kardiovaskuläre Ereignisse RR 1,07 (95% KI 0,96-1,19), n = 3 Studien (ARB vs. ACEI)
- Therapieabbruch auf Grund unerwünschter Wirkungen RR 0,83 (95% KI 0,74-0,93), n = 8 (ARB vs. ACEI).

Dabei ist zu beachten, dass der Großteil der herangezogenen Daten für die Analyse der primären Endpunkte aus einer Studie stammte, die als Nichtunterlegenheitsstudie mit mehreren Studienarmen konzipiert wurde [88].

Tabelle 14: Morbidität und Mortalität aus Wright et al. Cochrane 2018 [87] (Intervention (I) vs. Kontrolle)

RR (95% KI) I ² Qualität der Evidenz	ACE-Hemmer (I)	Betablocker (I)	Kalziumkanalblocker (I)	Thiazid- bzw. thiazidartige Diuretika niedrigdosiert (I)	Thiazid- bzw. thiazidartige Diuretika hochdosiert (I)
Mortalität	11,3% vs. 13,6% 0,83 (0,72-0,95) I ² = 0% n = 3, n = 6 002 moderat	6,0% vs. 6,2% 0,96 (0,86-1,07) I ² = 25% n = 5, n = 19 313 moderat	5,1% vs. 6,0% 0,86 (0,68-1,09) n = 1, n = 4 695 gering	9,8% vs. 11,0% 0,89 (0,82-0,97) I ² = 0% n = 8, n = 19 874 hoch	2,8% vs. 3,1% 0,90 (0,76-1,05) I ² = 21% n = 11, n = 19 839 moderat
Kardiovaskuläre Ereignisse	15,3% vs. 20,1% 0,76 (0,67-0,85) I ² = 0% n = 2, n = 5 145 moderat	6,8% vs. 7,6% 0,89 (0,81-0,98) I ² = 54% n = 5, n = 19 313 gering	5,7% vs. 8,0% 0,71 (0,57-0,87) n = 1, n = 4 695 gering	9,0% vs. 12,9% 0,70 (0,64-0,76) I ² = 0% n = 7, n = 19 022 hoch	3,7% vs. 5,1% 0,72 (0,63-0,82) I ² = 35% n = 11, n = 19 839 moderat
Schlaganfall	3,9% vs. 6,0% 0,65 (0,52-0,82) I ² = 0% n = 3, n = 6 002 gering	2,8% vs. 3,4% 0,83 (0,72-0,97) I ² = 7% n = 5, n = 19 313 gering	1,9% vs. 3,4% 0,58 (0,41-0,84) n = 1, n = 4 695 gering	4,2% vs. 6,2% 0,68 (0,60-0,77) I ² = 0% n = 8, n = 19 874 hoch	0,9% vs. 1,9% 0,47 (0,37-0,61) I ² = 46% n = 11, n = 19 839 moderat
Koronare Herzkrankheit	11,0% vs. 13,5% 0,81 (0,70-0,94) I ² = 0% n = 2, n = 5 145 moderat	3,9% vs. 4,4% 0,90 (0,78-1,03) I ² = 4% n = 5, n = 19 313 gering	2,4% vs. 3,1% 0,77 (0,55-1,09) n = 1, n = 4 695 gering	2,8% vs. 3,9% 0,72 (0,61-0,84) I ² = 0% n = 7, n = 19 022 hoch	2,7% vs. 2,7% 1,01 (0,85-1,20) I ² = 0% n = 11, n = 19 839 gering
Therapieabbruch (UAW)	-	14,4% vs. 3,1% 4,59 (4,11-5,13) I ² = 96% n = 4, n = 18 565 gering	-	11,3% vs. 5,0% 2,38 (2,06-2,75) I ² = 96% n = 3, n = 8 870 gering	9,8% vs. 2,2% 4,48 (3,83-5,24) I ² = 31% n = 7, n = 15 170 gering
mittlere Blutdruckdifferenz in mmHg (99 % KI)	systolisch -21,14 (-23,13 bis -19,15) I ² = 98% n = 2, n = 1 071 diastolisch -9,64 (-10,70 bis -8,58) I ² = 98% n = 2, n = 1 071 (sehr) gering	systolisch -9,51 (-10,16 bis -8,85) I ² = 92% n = 5, n = 18 833 diastolisch -5,64 (-6,06 bis -5,22) I ² = 89% n = 5, n = 18 833 (sehr) gering	systolisch -8,90 (-10,14 bis -7,66) n = 1, n = 4 695 diastolisch -4,50 (-5,10 bis -3,90) n = 1, n = 4 695 (sehr) gering	systolisch -12,56 (-13,22 bis -11,91) I ² = 98% n = 8, n = 18 685 diastolisch -4,73 (-5,12 bis -4,34) I ² = 98% n = 8, n = 18 685 (sehr) gering	systolisch -13,66 (-14,40 bis -12,91) I ² = 98% n = 6, n = 14 906 diastolisch -6,82 (-7,24 bis -6,41) I ² = 97% n = 10, n = 19 347 (sehr) gering

RR = Risk Ratio, KI = Konfidenzintervall, Kontrolle = Plazebo bzw. keine medikamentöse Therapie, Anzahl (n): Studien, Patient*innen, UAW = unerwünschte Ereignisse

Chen et al. 2018 untersuchten den Vergleich der Mortalität und Morbidität zwischen Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems (RAS-Inhibitoren: ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten - Sartane, Renin-Inhibitoren - Aliskiren) gegenüber anderen Antihypertensiva (AMSTAR-II-Bewertung „moderate“, n = 45 eingeschlossene RCT, n = 66 625 Patient*innen, mittleres Alter 66 Jahre, mittlere Beobachtungsdauer 1,9 Jahre; Tabelle 15) [92]. Die Qualität der Evidenz wurde dabei für 37 der eingeschlossenen Studien abgewertet, u. a. auf Grund der kleinen Studiengrößen sowie von Unterschieden in der möglichen Ergänzung weiterer Antihypertensiva im Rahmen der Therapie [92].

Tabelle 15: Primäre Endpunkte aus Chen et al. 2018 [92] (Intervention vs. Kontrolle (K))

RR (95% KI) Qualität der Evidenz	Mortalität	Schlaganfall	Herzinfarkt	Hospitalisierung (Herzinsuffizienz)	Kardiovaskuläre Ereignisse	Niereninsuffizienz
RAS-Inhibitoren vs. Beta-blocker (K) n = 1, n = 9 193 gering	0,89 (0,78-1,01) n = 1, n = 9 193 gering	0,75 (0,63-0,88) n = 1, n = 9 193 gering	1,05 (0,86-1,27) n = 2, n = 9 239 gering	0,95 (0,76-1,18) n = 1, n = 9 193 gering	0,88 (0,80-0,98) n = 2, n = 9 239 gering	-
RAS-Inhibitoren vs. Kalziumkanalblocker (K) n = 5, n = 35 226 moderat	1,03 (0,98-1,09) n = 5, n = 35 226 moderat	1,19 (1,08-1,32) n = 4, n = 34 673 moderat	1,01 (0,93-1,09) n = 5, n = 35 043 moderat	0,83 (0,77-0,90) n = 5, n = 35 143 moderat	0,98 (0,93-1,02) n = 6, n = 35 223 moderat	0,88 (0,74-1,05) n = 4, n = 19 551 gering
RAS-Inhibitoren vs. Thiazide (K) n = 1, n = 24 309 moderat	1,00 (0,94-1,07) n = 1, n = 24 309 moderat	1,14 (1,02-1,28) n = 1, n = 24 309 moderat	0,93 (0,86-1,01) n = 2, n = 24 379 moderat	1,19 (1,07-1,31) n = 1, n = 24 309 moderat	1,05 (1,00-1,11) n = 2, n = 24 379 moderat	1,10 (0,88-1,37) n = 1, n = 24 309 gering

RR = risk ratio, KI = Konfidenzintervall, RAS-Inhibitoren = Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Anzahl (n): Studien, Patient*innen

Zhu et al. 2022 verglichen in ihrem Update einer systematischen Übersichtsarbeit Kalziumkanalblocker (CCB) und andere Antihypertensiva – darunter ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Betablocker und/oder Diuretika (AMSTAR-II-Bewertung „high“, n = 23 eingeschlossene Studien, n = 153 849 Patient*innen; darunter n = 18 zu Dihydropyridin-Derivaten (wie Amlodipin, Nifedipin, Felodipin, Nisoldipin, Nicardipin, Lacidipin, Isradipin), n = 4 Studien zu anderen Kalziumkanalblockern (wie Verapamil oder Diltiazem) sowie n = 1 ohne Spezifizierung der CCB) [93]. In der Aktualisierung wurden im Vergleich zu 2010 fünf neue Studien eingeschlossen – die Ergebnisse führten zu keinen inhaltlich veränderten Aussagen gegenüber der Vorversion; teilweise wurden Konfidenzintervalle präziser und die statistische Heterogenität angeglichen (größere Fallzahl). Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall, chronischer Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Mortalität sowie Ereignissen und dem Blutdruck finden sich in Tabelle 16. Anzumerken ist, dass die Definition hypertensiver Personen zwischen den Studien variierten, weitere antihypertensive Wirkstoffe als ergänzende Therapie zugelassen wurden und Heterogenität bei einigen Vergleichen berichtet wurde; was bei der Interpretation der Effekte zu berücksichtigen ist [93].

Tabelle 16: Primäre Endpunkte aus Zhu et al. 2022 [93] (Kalziumkanalblocker vs. andere Antihypertensiva)

RR (95 % KI) Qualität der Evidenz	CCB vs. ACEI	CCB vs. ARB	CCB vs. BB	CCB vs. Diuretika	CCB vs. Diuretika oder BB
Gesamtmortalität	0,97 (0,91-1,03), I ² = 0% n = 7, n = 27 999 gering	1,00 (0,92-1,08), I ² = 0% n = 6, n = 25 611 moderat	0,94 (0,88-1,00), I ² = 0% n = 4, n = 44 825 moderat	0,98 (0,92-1,04), I ² = 0% n = 5, n = 35 057 moderat	1,03 (0,94-1,12), I ² = 0% n = 3, n = 31 892 moderat
kardiovaskuläre Mortalität	0,98 (0,89-1,07), I ² = 0% n = 6, n = 27 619 moderat	0,79 (0,54-1,15), I ² = 0% n = 3, n = 4 642 moderat	0,90 (0,81-0,99), I ² = 62% n = 4, n = 44 825 low	1,02 (0,93-1,12), I ² = 0% n = 4, n = 32 721 moderat	1,04 (0,92-1,18), I ² = 0% n = 3, n = 31 892 -

RR (95 % KI) Qualität der Evidenz	CCB vs. ACEI	CCB vs. ARB	CCB vs. BB	CCB vs. Diuretika	CCB vs. Diuretika oder BB
			Vergleiche mit unterschiedlichen CCB		
Herzinfarkt	1,05 (0,97-1,14) I ² = 66% n = 7, n = 27 999 gering Vergleiche mit unterschiedlichen CCB	0,82 (0,72-0,94) I ² = 0% n = 6, n = 25 611 moderat	0,90 (0,79-1,02) I ² = 0% n = 3, n = 22 249 moderat	1,00 (0,92-1,08) I ² = 0% n = 5, n = 34 072 moderat	1,05 (0,93-1,19) I ² = 72% n = 3, n = 31 892 moderat Vergleiche mit unterschiedlichen CCB
Schlaganfall	0,09 (0,81-0,99) I ² = 28% n = 7, n = 27 999 gering	0,87 (0,76-1,00) I ² = 15% n = 6, n = 25 611 moderat	0,77 (0,67-0,88) I ² = 0% n = 3, n = 22 249 moderat	0,94 (0,84-1,05) I ² = 0% n = 5, n = 34 072 moderat	0,92 (0,81-1,03) I ² = 55% n = 3, n = 31 892 moderat
chronische Herzinsuffizienz	1,16 (1,06-1,28), I ² = 0% n = 5, n = 25 276 low	1,20 (1,06-1,36), I ² = 66% n = 5, n = 23 265 low	0,83 (0,67-1,04), I ² = 0% n = 2, n = 19 915 low	1,37 (1,25-1,51), I ² = 17% n = 5, n = 34 072 moderat	1,15 (0,99-1,33), I ² = 0% n = 3, n = 31 892 low
kardiovaskuläre Ereignisse	0,98 (0,94-1,02), I ² = 45% n = 5, n = 25 186 -	0,97 (0,78-1,22), I ² = 32% n = 3, n = 6 874 -	0,84 (0,77-0,92), I ² = 0% n = 3, n = 22 249 -	1,05 (1,00-1,09), I ² = 0% n = 4, n = 33 642 -	1,02 (0,95-1,10), I ² = 0% n = 2, n = 21 011 -
systolischer/diastolischer Blutdruck (gewichtete mittlere Differenz)	-1,11 (-1,40; -0,82), I ² = 85% n = 4, n = 19 368 -0,63 (-0,81; -0,44) I ² = 0% n = 4, n = 19 368 -	-2,10 (-2,46; -1,74), I ² = nicht anwendbar n = 1, n = 15 245 -1,70 (-1,91; -1,49) I ² = nicht anwendbar n = 1, n = 15 245 -	0,25 (-0,31-0,81), I ² = 42% n = 3, n = 23 474 0,15 (-0,16-0,45), I ² = 21% n = 3, n = 23 474 -	0,81 (0,56-1,06), I ² = 0% n = 3, n = 24 963 -0,68 (-0,84; -0,52), I ² = 28% n = 3, n = 24 963 -	3,00 (2,59-3,41), I ² = nicht anwendbar n = 1, n = 10 881 0,10 (-0,07-0,27), I ² = nicht anwendbar n = 1, n = 10 881 -

ACEI = ACE-Hemmer, ARB = Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, BB = Betablocker, CCB = Kalziumkanalblocker, Kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder kardiovaskuläre Mortalität); RR Risk Ratio (95 % Konfidenzintervall (KI)); Anzahl (n): Studien, Patient*innen

Diuretikavergleiche

Die drei herangezogenen systematischen Übersichtsarbeiten verglichen Hydrochlorothiazid (HCTZ) mit Chlorthalidon (CTLD) [89,91], HCTZ mit Indapamid (INDAP) [91] oder HCTZ mit beiden thiazidartigen Diuretika (CTLD oder INDAP) [90]. Betrachtet wurden der Blutdruck [89–91] und die Serum-Kalium- sowie Natriumspiegel [89–91] (Tabelle 17). Liang et al. 2017 berichteten zudem die Vergleiche zwischen den Serumkonzentrationen von Cholesterolem sowie Glucose [90].

Dineva et al. 2019 schlossen randomisierte kontrollierte Studien oder Beobachtungsstudien ein (Recherche bis Dezember 2019), wobei Personen berücksichtigt wurden, die Diuretika allein oder in Kombination erhielten und milde oder moderate, essentielle Hypertonie aufwiesen – auch Personen mit Koronarer Herzkrankheit waren zulässig [89]. Liang et al. 2017 schlossen randomisierte kontrollierte Studien oder doppelt verblindete kontrollierte Studien ein (Recherche bis Januar 2017) und betrachteten Personen mit Bluthochdruck (SBP≥140 mmHg oder DBP ≥ 90 mmHg) und einer Mono- oder Kombinationstherapie [90]. Roush et al. 2015 schlossen randomisierte Studien ein (Recherchezeitraum leider nicht angegeben), wobei die Autor*innen keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) fanden, die CTLD mit INDAP verglich und insgesamt keine RCT, die kardiovaskuläre Endpunkte im Vergleich der Diuretika berichtete [91].

Die eingeschlossenen Kohortenstudien berichteten auch über klinische Endpunkte wie Tod oder kardiovaskuläre Ergebnisse (siehe Leitlinienreport [8]), wurden aber auf Grund der Limitationen im Studiendesign, u. a. „Residual Confounding“ (z. B. „Confounding by Indication“) oder „Unmeasured Confounding“ an dieser Stelle nicht herangezogen.

Dineva et al. 2019 berücksichtigten für ihre Analyse Daten zu den am häufigsten genutzten Dosierungen der Diuretika, wobei 12,5-25 mg angegeben wurden und über eine Variation der Dosen für HCTZ von 12,5–100 mg/Tag sowie für CTLD von 6,25–100 mg mg/Tag berichtet wurde [89].

Tabelle 17: Ergebnisse Low-Ceiling-Diuretikavergleiche [89–91]

	Dineva et al. 2019 [89]	Liang et al. 2017 [90]	Roush et al. 2015 [91]
AMSTAR-II-Bewertung	„low“ aktuellster Suchzeitraum	„critically low“ Ergänzung zu [91]	„critically low“ klinische Bewertung der eingeschlossenen Studien
Charakteristika	n = 9 Studien eingeschlossen n = 51 789 Patient*innen Dauer 4 bis 364 Wochen Tool des Effective Public Health Practice Projects (n = 4 Studien mit geringer Qualität; n = 2 dieser Studien ausgeschlossen aus Metaanalyse) Publikationsbias berichtet	n = 12 Studien eingeschlossen n = 1 580 Patient*innen zusammengefasste Auswertung Jaded Scale Bewertung	n = 14 Studien eingeschlossen (n = 10 mit HCTZ-INDAP Vergleich sowie n = 3 mit HCTZ-CTDN Vergleich) Beobachtung 4 bis 26 Wochen Diskussion des Risikos für Fehler Sensitivitätsanalysen
Mortalität, CVE	-	-	-
SBP, mmHg	(CTLD vs. HCTZ) WMD -3,26 (95% KI -4,58; -1,07) I ² = 23%, n = 7 Studien*	(CTLD oder INDAP vs. HCTZ) MD -5,59 (95% KI -5,69; -5,49) I ² = 10%, n = 10 Studien, n = 1 307 Patient*innen, P < 0,001	(INDAP vs. HCTZ) MD -5,1 (95% KI -8,7; -1,6), n = 10 Studien, P = 0,004 (CTDN vs. HCTZ) MD -3,6 (95% KI -7,3; 0,03), n = 3 Studien, P = 0,052
DBP, mmHg	(CTLD vs. HCTZ) WMD -2,41 (95% KI -3,87; -0,95) I ² = 43%, n = 4 Studien	(CTLD oder INDAP vs. HCTZ) MD -1,98 (95% KI -3,29; -0,66), I ² = 85%, n = 11 Studien, n = 1 347 Patient*innen, P = 0,003	-
Serum-Na/K, mEq/L	(CTLD vs. HCTZ) K WMD -0,22 (95% KI -0,32; -0,11), I ² = 18%, n = 3 Studien Na, n = 1 Studie (Pareek et al. 2009 “conclude that there are no significant changes in serum electrolytes, blood sugar, and other laboratory parameters in patients treated with CTLD and HCTZ.”).	(CTLD oder INDAP vs. HCTZ) Inzidenz von: Hypokaliämie, OR 1,58 (95% KI 0,80; 3,12), I ² = 27%, n = 4 Studien, n = 1 050 Patient*innen, P = 0,16 Hyponatriämie, MD -0,14 (-,57; 0,30), I ² = 0%, n = 2 Studien, P = 0,54	(INDAP vs. HCTZ) K MD -0,054 (95% KI -0,296; 0,188), n = 9 Studien, P = 0,661
weitere	-	(CTLD oder INDAP vs. HCTZ) Veränderung: Serumcholesterol, MD 0,11 (- 0,02; 0,24), I ² = 0%, n = 4 Studien, n = 550 Patient*innen, P = 0,11 Serumglucose, MD 0,13 (- 0,16; 0,41), I ² = 69%, n = 7 Studien, n = 804 Patient*innen, P = 0,39	-

CTLD = Chlorthalidon, CVE = kardiovaskuläre Ereignisse, DBP = diastolischer Blutdruck, HCTZ = Hydrochlorothiazid, INDAP = Indapamid, KI = Konfidenzintervall, MD = mittlere Differenz, OR = Odds Ratio, SBP = systolischer Blutdruck, WMD = gewichtete, mittlere Differenz

* n = 3 Studien mit Kombinationstherapie (Kwon BJ et al. 2013 (Candesartan), Bakris GL et al. 2012 (Azilsartan), Pareek A et al. 2009 (Losartan))

7.2.2 Prinzipien der medikamentösen Therapie

7.2.2.1 Wirkstoffwahl und Kombination

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-2 konsensbasiert</p> <p>Die Wirkstoffwahl und die Entscheidung zur Kombinationstherapie sollen unter patientenindividuellen Abwägungen und partizipativ getroffen werden (siehe Empfehlung 5-4).</p>	

Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung aus, die gute klinische Praxis beschreibt, wonach individuelle Faktoren wie Allgemeinzustand, Komorbidität und andere Kontextfaktoren (siehe Empfehlung 5-1) wie auch mögliche Neben- oder Wechselwirkungen (siehe Tabelle 19) leitend bei der Wirkstoffwahl und bei der Entscheidung zur Kombinationstherapie sind. Den starken Empfehlungsgrad begründen zudem die Verpflichtung zur Schadensminimierung sowie das ethische Prinzip der Autonomie.

Evidenzbasis

Die Empfehlung berücksichtigt die systematisch identifizierte Evidenz zur Wirksamkeit der einzelnen Wirkstoffe und deren Kombinationen und beruht auf den ethischen Prinzipien der Schadensminimierung und der Autonomie.

Ergänzend wurden zur Fragestellung der antihypertensiven Kombinations- gegenüber der Monotherapie zwei systematische Übersichtsarbeiten aus der strukturierten Recherche zur NVL Hypertonie herangezogen [104,105]

Eine systematische Recherche zur Fixkombination antihypertensiver Wirkstoffe mit einem Diuretikum gegenüber der freien Kombination der Wirkstoffe (24. Juni 2021; [8]) lieferte Ergebnisse aus Kohortenstudien u. a. in Bezug auf die Adhärenz, wobei zwei Arbeiten den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln [136,137] (siehe auch Empfehlung 5-6).

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Wirkstoffwahl

Zur Evidenzgrundlage der Wirkstoffklassen siehe auch die Kapitel 7.2.1 Wirkstoffklassen der ersten Wahl sowie 7.2.3 Weitere Wirkstoffklassen und spezifische Therapie. Zudem wird auf die aktuelle Version der NVL Chronische Herzinsuffizienz, der NVL Diabetes sowie der NVL Koronare Herzkrankheit verwiesen (www.leitlinien.de).

Kombinationstherapie

Die zur initialen medikamentösen Mono- oder Kombinationstherapie in der Leitliniengruppe diskutierten systematischen Übersichtsarbeiten/Evidenzberichte erlauben auf Grund unterschiedlicher Limitationen nur eingeschränkte Aussagen. Geringe Zahlen an eingeschlossenen Personen sowie eine begrenzte Betrachtung der Wirkstoffe und Endpunkte erschweren die allgemeine, evidenzbasierte Beurteilung einer Kombinations- gegenüber einer Monotherapie als erste Wahl bei Hypertonie.

Garjon et al. 2020 (AMSTAR-II-Bewertung „moderate“) schlossen drei Studien (n = 568 Teilnehmende) zum Vergleich der Kombinationen von ACE-Hemmern mit Thiaziden oder Kalziumkanalblockern gegenüber einer antihypertensiven Monotherapie ein – wobei für die Gesamtmortalität eine RR 1,35 (95% KI 0,08-21,72), für schwere unerwünschte Wirkungen eine RR 0,77 (95% KI 0,31-1,92), für kardiovaskuläre Ereignisse eine RR 0,98 (95% KI 0,22-4,41) berichtet wurden [104]. Die Qualität der Evidenz wurde mit „low“ bewertet, u. a. auf Grund von Änderungen im Studienprotokoll (in einer Studie), der ausschließlichen Analyse von Subgruppen, der Heterogenität sowie breiten Konfidenzintervallen [104].

Der Evidenzbericht des NICE Institutes von 2019 konnte für den Vergleich einer Mono- gegenüber einer Kombinationstherapie nur für eine Auswahl der betrachteten Endpunkte Studien einschließen (AMSTAR-II-Bewertung „moderate“, n = 3 Studien) [105]. Für Personen mit Hypertonie wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie berichtet (Kreatininserumspiegel: n = 1 Studie, n = 457 Teilnehmende, hohe Qualität der Evidenz; Therapieabbruch auf Grund unerwünschter Ereignisse: n = 1 Studie, n = 418 Teilnehmende, geringe Qualität der Evidenz) [105]. Für Menschen mit Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 wurden für diese

beiden Endpunkte ebenfalls keine klinisch signifikanten Ergebnisse berichtet (Kreatininserumspiegel: n = 1 Studie, n = 481 Teilnehmende, sehr geringe Qualität der Evidenz; Therapieabbruch auf Grund unerwünschter Ereignisse: n = 2 Studie, n = 481 sowie n = 538 Teilnehmende, sehr geringe Qualität der Evidenz) – für schwere kardiovaskuläre Ereignisse eine RR 0,39 (95% KI 0,15-0,98), n = 1 Studie, n = 481 Patienten, sehr geringe Qualität der Evidenz im Vergleich der Kombinations- gegenüber der Monotherapie [105].

Sowohl die Autor*innen der Übersichtsarbeit als auch die Leitliniengruppe bewerteten die präsentierten Daten als unzureichend, um die untersuchte Fragestellung evidenzbasiert zu beantworten. Im Algorithmus zur initialen medikamentösen Therapie sind daher sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie konsensbasiert nebeneinander unter Beschreibung der Einflussgrößen dargestellt (Abbildung 5).

Ergänzende Ergebnisse aus der systematischen Recherche zur NVL Hypertonie (2021) nach prospektiven und retrospektiven (Kohorten-) Studien zur Schlüsselfrage der Fixkombination antihypertensiver Wirkstoffe mit einem Diuretikum gegenüber freier Kombination liefern Anhaltspunkte für den Vorteil einer Fixkombination antihypertensiver Wirkstoffe zur Förderung der Adhärenz und Persistenz [8]. Im deutschen Versorgungskontext berichteten zwei retrospektive Analysen zur Adhärenz bzw. Persistenz zur antihypertensiven Therapie (Tabelle 18) [136,137]. Dabei wurden aus einer Datenbankanalyse für Kombinationen mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ARB) bei Menschen mit Hypertonie (ICD-10 Code I10; n = 17 310 Teilnehmende) Adhärenzraten zwischen 72,8% - 78,1% für die Fixkombination gegenüber 71,5% - 76,2% für die freie Kombination je nach Kombination über 12 Monate berichtet [137]. Aus einer weiteren Analyse von Verordnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (ohne Zuordnung der Indikation Hypertonie) gingen adjustierte Non-Persistenz- und Non-Adhärenz-Raten der initialen Kombinationstherapie mit Diuretika gegenüber der freien Therapie über einen Zweijahreszeitraum hervor [136].

Tabelle 18: Fixkombinationen mit Diuretika vs. freier Kombination, Deutschland (NVL Hypertonie 2021)

Quelle	Wirkstoffgruppen	Teilnehmende	Persistenz	Adhärenz
[136]	Antihypertensiva +Diuretikum	n = 255 501	Non-Persistenz (Kombination oder freie Therapie): 76,2% vs. 79,3%; p<0,001 n = 41 713 vs. n = 159 159 aHR 0,916 (99,9% KI 0,863-0,973)	Non-Adhärenz (MPR < 0,8) (Kombination oder freie Therapie): 50,4% vs. 56,3%; p<0,001 n = 27 587 vs. n = 113 136 aOR 0,802 (99,9% KI 0,715-0,900)
[137]	Antihypertensiva +Diuretikum	n = 347 619 ARB-Kombination n = 17 310	-	Mittlere Compliance (MPR), freie oder fixe Kombination): ARB+HCT: 71,5% vs. 78,1% P < 0,0001 ARB+HCT+andere: 72,0% vs. 79,4%, P < 0,0001 ARB+Amlodipin: 75,5% vs. 72,8%, P = 0,1964 ARB+Amlodipin+andere: 76,2% vs. 78,1%, P = 0,1158 ARB+Amlodipin+HCT: 75,4% vs. nicht berechenbar, P = nicht anwendbar

a = adjustiert, ARB = Angiotensin-II-Rezeptorblocker, HCT = Hydrochlorothiazid, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, MPR = Medication Possession Ratio, OR = Odds Ratio,

Auch bei der Beurteilung der Ergebnisse der Kohortenstudien sind Limitationen zu beachten, u. a. potenzielles Residual Confounding (zusätzliche Einflussfaktoren, die nicht bei der Adjustierung berücksichtigt werden konnten) sowie das Risiko für einen Selektions- bzw. Channellingbias auf Grund der Patienten-/Verordnungspräferenz von Wirkstoff(-kombinationen).

Beschrieben wurde zudem eine hohe Verordnungshäufigkeit mehrerer Wirkstoffe (Polymedikation) von bis zu sechs weiteren Substanzklassen bei den untersuchten Personen [136] sowie u. a. Unterschiede in Bezug auf die soziodemografischen Charakteristika, die Kombinationen von ARB, Amlodipin und Hydrochlorothiazid erhielten (z. B. eine höhere Anzahl an Patienten mit Komorbiditäten im Vergleich der Fixkombination gegenüber der freien Kombination) [137], was bei der Wirkstoffauswahl und Entscheidung zur Mono- oder Kombinationstherapie ebenfalls von Relevanz sein kann.

Vorteile der fixen Kombination mehrerer Wirkstoffe werden u. a. in der Therapieadhärenz und Persistenz sowie bei schwer einstellbarer Hypertonie gesehen, wobei unerwünschte Wirkungen sowie Risiken einer Polymedikation bei bestimmten Patient*innengruppen zu beachten sind. Vorteile freier Kombinationen begünstigen eine individuelle Therapieeinstellung, falls dies erforderlich ist (siehe auch Empfehlung 5-10).

Eine unterstützende Untersuchung aus dem deutschen Versorgungskontext, welche nach dem Recherchezeitraum publiziert wurde, stützt die These der besseren Therapieergebnisse bei schwer einstellbarer Hypertonie bzw. vorhandener Persistenz/Adhärenz durch eine Fixkombination [152]. Als Limitation ist hier u.a. zu beachten, dass ausschließlich Daten einer gesetzlichen Krankenversicherung analysiert und häufige Kombinationstherapien bei der Population untersucht wurden (z. B. Valsartan/Amlodipin/Hydrochlorothiazid-Kombinationen: n=1,823 Patient*innen pro Vergleichsgruppe, Propensity Score Matching, Fixkombination vs. freie Kombination: Kombiniertes Endpunkt aus Todesfällen und Hospitalisierungen auf Grund kardiovaskulärer Ereignisse (gesamt) HR=0,68 (95% KI: 0,61; 0,74) $p \leq 0,001$) [152].

7.2.2.2 Therapieanpassung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-3 konsensbasiert</p> <p>Vor Therapieeskalation sollen folgende Aspekte erfragt bzw. geprüft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adhärenz ▪ zeitweise Einnahme blutdrucksteigernder Medikamente ▪ eine orthostatische Hypotonie ▪ Gebrechlichkeit. 	<p>↑↑↑</p>
<p>7-4 konsensbasiert</p> <p>Wenn eine Eskalation indiziert ist, soll zunächst ein zweiter Wirkstoff hinzugefügt werden, bevor ein Wirkstoff maximal ausdosiert wird.</p>	<p>↑↑↑</p>

Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert starke Empfehlungen aus, um einen Schaden durch zu frühe Therapieeskalation zu vermeiden (z. B. zu strenge Blutdruckeinstellung, Schwindel, Sturzneigung). Zudem sind erfahrungsgemäß sich ergänzende Therapieprinzipien zweier niedrigdosierter Wirkstoffe hilfreich bei der Prävention von unerwünschten Wirkungen durch hohe Dosen eines Einzelwirkstoffs.

Evidenzbasis

Die Empfehlungen werden konsensbasiert ausgesprochen und beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Die Adhärenz zur medikamentösen Therapie, andere Arzneimittel oder weitere Faktoren beeinflussen die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie. Potenzielle unerwünschte Wirkungen, patientenindividuelle Faktoren (z. B. eingeschränkte Sehfähigkeit oder kognitive Beeinträchtigungen) verhindern in einigen Fällen die Umsetzung der vereinbarten Therapie und beeinträchtigen die Lebensqualität der Erkrankten. Zudem führen mögliche, u. a. dosisabhängige, blutdrucksteigernde Effekte weiterer Wirkstoffe (z. B. nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Glucocorticoide, orale Kontrazeptiva) oder eine starke Blutdrucksenkung (bspw. durch orthostatische Hypotonie) zu falschen oder übersehenen Blutdruckwerten. Eine Berücksichtigung vor Therapieanpassung kann hilfreich sein für eine erfolgreiche und sichere Therapie.

Die unterschiedlichen antihypertensiven Wirkstoffe haben zudem verschiedene Wirkprinzipien, die sich ergänzen können und damit eine geringere Dosierung beider Wirkstoffe ermöglichen. Sie fördern beispielsweise die Ausscheidung von Ionen und Wasser, was zu einem geringeren Blutvolumen führt, senken das Herzzeitvolumen, den Muskeltonus und den peripheren Gefäßwiderstand sowie die Bildung von Wachstumsfaktoren und entlasten damit durch unterschiedliche Mechanismen das Herz-Kreislaufsystem.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Wie schaffe ich es, an meiner Behandlung dranzubleiben?" (siehe Patientenblätter)

7.2.2.3 Einnahmezeitpunkte

Rationale

Ziel der medikamentösen Therapie ist eine normotensive Einstellung des Blutdrucks über den Tag und die Nacht (Langzeitblutdruckmessung). Dabei sind patientenindividuelle Einnahmezeitpunkte unter Beachtung u. a. der eingesetzten Wirkstoffklassen, der Komedikation, potenzieller unerwünschter Wirkungen sowie der Adhärenz zu berücksichtigen.

Evidenzbasis

Die Ergebnisse einer systematischen Recherche zum Vergleich der morgendlichen gegenüber einer abendlichen Einnahme (14. Juni 2021 [8]) lassen nach Einschätzung der Leitliniengruppe keine Ableitung einer spezifischen Empfehlung zu. Neben den benannten patientenindividuellen Faktoren sind Limitationen im Studiendesign, Heterogenität sowie eingeschränkt zu betrachtende klinische Ergebnisse von Relevanz.

7.2.2.4 Abschätzung des kardiovaskulären Risikos

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-5 konsensbasiert Die individuelle Einschätzung des kardiovaskulären Risikos für die Therapieplanung kann durch geeignete Scores unterstützt werden (z. B. arriba, ESC Charts, PROCAM).	↔

Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine offene Empfehlung aus, um beispielhaft den Nutzen eines unterstützenden Erhebungsinstruments hervorzuheben. Um dem Risiko einer Überschätzung des kardiovaskulären Risikos entgegen zu wirken, wird eine offene Empfehlung ausgesprochen, die nur im Zusammenhang mit weiteren Erwägungen und patientenindividuellen Faktoren zu sehen ist. Ebenfalls einschränkend ist, dass die genannten Scores nicht immer umgesetzt werden bzw. werden können. Einen Vorteil sieht die Leitliniengruppe darin, dass die Scores eine strukturierte Erfassung ermöglichen, Adhärenz zum Therapieplan fördern und als Kontrollwerte für die Therapiesteuerung dienen können.

Evidenzbasis

Die Empfehlung stellt einen Expert*innenkonsens dar und beruht auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Indirekt wird die Evidenz zur Evaluation der genannten Risikoscores herangezogen (siehe dort). Eine systematische Recherche zum Stellenwert der einzelnen Scores und deren Vergleichbarkeit wurde nicht durchgeführt, da es nicht die Zielstellung der Leitliniengruppe war, einzelne Scores bevorzugt zu empfehlen.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

In der Versorgungspraxis werden unterstützend Scores zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos eingesetzt, die aus Evaluationsinstrumenten abgeleitet werden. Hintergründe sind hier zumeist Kohortenstudien, die epidemiologische Abschätzungen zu einzelnen Risikofaktoren ermöglichen. Die individuelle Risikoeinschätzung ist komplex und beinhaltet mehrere Faktoren. Einige Scores wurden in der Empfehlung beispielhaft benannt:

- der arriba Score als Entscheidungshilfe im hausärztlichen Bereich (<https://arriba-hausarzt.de>),

- die European SCORE Risk Charts als Einschätzungshilfen aus dem kardiovaskulären Fachbereich (www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts)^{*} und
- der PROCAM-Test zur Risikobestimmung für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall, abgeleitet aus einer Beobachtungsstudie (www.assmann-stiftung.de/procam-studie).

7.2.3 Weitere Wirkstoffklassen und spezifische Therapie

Bitte beachten Sie die Hinweise unter Kapitel 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use.

Tabelle 19: Weitere Wirkstoffklassen für spezielle Personengruppen

Wirkstoffklasse	Kommentar	Häufige unerwünschte Wirkungen
Aldosteronantagonisten [95,96]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieresistente Hypertonie (siehe Definition 7-6): Spironolacton ▪ Bei Unverträglichkeit: Eplerenon (Dosisäquivalenz bei Umstellung beachten) ▪ Primärer Hyperaldosteronismus 	Hyperkaliämie, Hyponatriämie Gynäkomastie bei Männern (Spironolacton), Brustspannen bei Frauen (Spironolacton) gastrointestinale Nebenwirkungen (Eplerenon)
Alphablocker [97]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erste Wahl zur medikamentösen Therapie bei Phäochromozytom (vor Operation): <ul style="list-style-type: none"> ▫ bevorzugt Dibenzyran (irreversible α_1- und α_2-Rezeptorblockade) ▫ Doxazosin (reversible α_1-Rezeptorblockade) möglich bei mehrmaliger täglicher Gabe und entsprechender Dosierung ▫ Kombination mit Betablocker nur nach Einsatz eines Alphablockers (Gefahr einer hypertensiven Krise) ▪ zweite Wahl, ggf. Einsatz bei Komorbidität benigner Prostatahyperplasie sinnvoll, da auch hier wirksam 	Hypotonie, orthostatische Hypotonie (insbesondere Dibenzyran) Ungeeignet bei Herzinsuffizienz und Koronarer Herzkrankheit (ALLHAT-Studie), Risiko für orthostatische Dysregulation mit erhöhter Sturzneigung, potenziell ungeeignete Medikation bei Älteren (PIM)
Betablocker [87]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kardiale Indikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ chronische Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ ▫ koronare Herzkrankheit (KHK) inklusive Zustand nach Myokardinfarkt ▫ tachykarde Herzrhythmusstörungen ▫ Vorhofflimmern (Hinweis: hier gibt es unterschiedliche Ansichten) ▪ Hinweis: Kontraindikation bei Asthma; wenn unverzichtbar, dann kardioselektive (β_1) Betablocker bevorzugen. ▪ Bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) möglich (www.leitlinien.de/themen/copd) ▪ Betablocker befinden sich auf der Dopingliste – junge Menschen/Sport 	Erhöhung der Blutglukose, Triglyceride und des Diabetesrisikos, Schlafstörungen, Beeinträchtigung der Libido/Erektionsstörungen

^{*} Score2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) – zur Abschätzung des 10-Jahresrisikos kardiovaskulärer Erkrankungen in Europa, s.a. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice European Heart Journal (2021) 42, 3227-3337 ESC GUIDE-LINES doi:10.1093/eurheartj/ehab484 oder SCORE2-OP (older persons)

Wirkstoffklasse	Kommentar	Häufige unerwünschte Wirkungen
Kaliumsparende Diuretika [98]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombination Amilorid mit Hydrochlorothiazid (HCT) reduziert Auswirkungen auf den Kaliumspiegel und metabolische Effekte von HCT ▪ Zweite Wahl oder Ergänzung zu Spironolacton bei primärem Hyperaldosteronismus 	Hyperkaliämie
Renin-Inhibitoren [100]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutdrucksenkung vergleichbar mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern ▪ Kombination mit anderen Antihypertensiva möglich; ausgenommen mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ▪ Kontraindikation bei Patient*innen mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche) ▪ Erhöhte Kosten im Vergleich zu ACEI/ARB 	Hyperkaliämie erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patient*innen mit Diabetes mellitus
Schleifendiuretika [99]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geringe Blutdrucksenkung ▪ Einsatz bevorzugt bei symptomatischen Patienten mit CHF und zur Ausschwemmung von Ödemen und bei Niereninsuffizienz 	Hypokaliämie
Zentrale Alpha -2-Agonisten [101]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Methyldopa 	Wasser- und Kochsalzretention, anticholinerge Effekte (Clonidin, PIM)
Direkte Vasodilatoren [102,103]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reservewirkstoff Minoxidil, Dihydralazin, <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bevorzugt bei Dialysepatient*innen ▫ Kombination wegen unerwünschter Wirkungen mit Betablocker und Diuretikum ▪ engmaschiges Monitoring (Minoxidil) in der Einstellungsphase und Folge (z. B. EKG Verweis Diagnostik/Monitoring) 	Tachykardie (Dihydralazin, Minoxidil), Ödembildung (v.a. bei Minoxidil), Haarwuchs (Minoxidil, Leidensdruck v.a. bei Frauen zu beachten)

Evidenzbeschreibung

Zur Beschreibung der Evidenz der weiteren Wirkstoffklassen wurden zehn systematische Übersichtsarbeiten herangezogen [87,95–103]. Zudem wird auf die aktuelle Version der NVL Chronische Herzinsuffizienz, der NVL COPD, der NVL Typ-2-Diabetes sowie der NVL Chronische KHK verwiesen (www.leitlinien.de). Die Angaben zu häufigen unerwünschten Wirkungen bilden in ihrer Relevanz die klinische Erfahrung ab und begründen sich zumeist in der Pharmakologie.

Die herangezogenen Übersichtsarbeiten zu den in Tabelle 19 benannten Wirkstoffklassen berichten über blutdrucksenkende Effekte (Tabelle 20).

Betablocker haben für Patient*innen mit Komorbiditäten eine Relevanz (siehe Tabelle 18), wobei in der gesetzlichen Krankenversicherung v.a. β 1-selektive Betarezeptorblocker verordnet werden (in 2020: 1.923 Mio. DDD; 95% des Gesamtverordnungsvolumens von Betablocker-Monopräparaten [150]). Die Verordnungshäufigkeit von Betablocker-Monopräparaten insgesamt nimmt dabei zu – am häufigsten finden sich unter ihnen die Wirkstoffe Metoprolol (851 Mio. DDD) und Bisoprolol (840 Mio. DDD) [150]. In der gesetzlichen Krankenversicherung werden Kombinationen von Betarezeptorblockern mit abnehmender Verordnungshäufigkeit beschrieben (siehe auch [150]).

Zu Dihydralazin und Minoxidil wurde in der strukturierten Recherche keine direkte Evidenz ermittelt. Kandler et al. 2011 untersuchten Hydralazin gegenüber Placebo in der Monotherapie und schlossen keine randomisierte kontrollierte Studie ein, berichteten aber u. a. über klinische Erfahrungen in der antihypertensiven Therapie bei bestimmten Patient*innengruppen (Komorbidität Herzinsuffizienz) oder schwangeren Hypertoniepatient*innen [102]. Sie weisen auf ein verstärktes Monitoring und die Beachtung potenziell relevanter Risikofaktoren hin (z. B. Reflertachykardie)

[102]. Zu Minoxidil als antihypertensiven Reservewirkstoff fand ein Evidenzbericht des NICE keine randomisierte kontrollierte Studie, die den Einschlusskriterien entsprach – wobei primär kardiovaskuläre Endpunkte sowie Lebensqualität betrachtet wurden [103].

Die Leitliniengruppe führt Minoxidil sowie Dihydralazin zur Senkung des Blutdrucks als Reservewirkstoff auf (Tabelle 20). Begründet wird dies u. a. durch langjährige klinische Erfahrungen, existierende cross-over Studien zu Effekten auf den Blutdruck sowie die pharmakologische Wirkung an der glatten Muskulatur, was u. a. den peripheren Gefäßwiderstand senkt (Vasodilatation). Bei Dihydralazin wird die Senkung des Gefäßwiderstands in Gehirn und Nieren hervorgehoben, wobei die Nierendurchblutung während einer Langzeitbehandlung aufrechterhalten wird. Es wird aber auf die Kombination mit weiteren Antihypertensiva, u. a. zur Verringerung von potenziellen Risiken, sowie ein verstärktes Monitoring hingewiesen.

Tabelle 20: Effekt auf den Blutdruck (weitere Wirkstoffklassen)

Wirkstoffklasse	Kommentar	systolischer Blutdruck mittlere Blutdruckdifferenz mmHg (95% Konfidenzintervall)	diastolischer Blutdruck mittlere Blutdruckdifferenz mmHg (95% Konfidenzintervall)
Aldosteronantagonisten [95,96]	Spironolacton vs. Plazebo [95] Spironolactone Dosis 25-500 mg/Tag AMSTAR-II "low"	-20,09 (-23,06 bis -16,58) (moderates-hohes Risk of Bias) n = 5 Studien n = 137 Teilnehmende	-6,75 (-8,69 bis -4,08) (moderates-hohes Risk of Bias) n = 5 Studien n = 137 Teilnehmende
	Eplerenon vs. Plazebo [96] Eplerenon Dosis 25-400 mg/Tag AMSTAR-II "low"	-9,21 (-11,08 bis -7,34) (moderate Evidenzqualität) n = 5 Studien n = n = 1 437 Teilnehmende	-4,18 (-5,03 bis -3,33) (moderate Evidenzqualität) n = 5 Studien n = 1 437 Teilnehmende
Alphablocker [97]	Alphablocker: Doxazosin, Prazosin, Terazosin vs. Plazebo Dosis 2-20 mg/Tag AMSTAR-II „low“ Blutdruck zu Studienbeginn 155/101 mmHg	Gesamt: -8 mmHg -6,42 (-10,12 bis -2,80) -10,38 (-16,21 bis -4,56) -6,59 (-10,22 bis -2,96) (moderates-hohes Risk of Bias) n = 10 Studien n = 1 175 Teilnehmende	Gesamt: -5 mmHg -3,53 (-4,99 bis -2,07) -6,90 (-9,79 bis -4,01) -4,40 (-5,95 bis -2,84) (moderates-hohes Risk of Bias) n = 10 Studien n = 1 175 Teilnehmende
Betablocker [87]	Betablocker vs. Plazebo oder keine Behandlung AMSTAR-II „moderate“	-9,51 (-10,16 bis -8,85) (geringe bis sehr geringe Evidenzqualität) n = 5 Studien n = 18 833 Teilnehmende	-5,64 (-6,06 bis -5,22) (geringe bis sehr geringe Evidenzqualität) n = 5 Studien n = 18 833 Teilnehmende
Kaliumsparende Diuretika [98]	Amilorid, Triamteren als Ergänzung zu weiteren Diuretika (Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon) AMSTAR-II „moderate“ Blutdruck zu Studienbeginn von 151/102 mmHg	Amilorid+HCT vs. HCT -1,56 (- 5,97 bis 2,84) n = 4 Studien n = 224 Teilnehmende Triamteren+Chlorthalidon vs. Chlorthalidon -0,01 (-3,63 bis 3,61) n = 2 Studien n = 211 Teilnehmende (unklares Risk of Bias für einige Domänen)	Amilorid+HCT vs. HCT -0,67 (-3,53 bis 2,19) n = 4 Studien n = 224 Teilnehmende Triamteren+Chlorthalidon vs. Chlorthalidon, 0,20 (-2,01 bis 2,41) n = 2 Studien n = 211 Teilnehmende (unklares Risk of Bias für einige Domänen)

Wirkstoffklasse	Kommentar	systolischer Blutdruck mittlere Blutdruckdifferenz mmHg (95% Konfidenzintervall)	diastolischer Blutdruck mittlere Blutdruckdifferenz mmHg (95% Konfidenzintervall)
Renin-Inhibitoren [100]	Aliskiren vs. Plazebo Aliskiren Dosis 75-600 mg/Tag AMSTAR-II „high“ Blutdruck zu Studienbeginn von 152-160 mmHg/ 90- 100 mmHg	75 mg vs. Plazebo -2,97 (-4,76 bis -1,18) n = 5 Studien, n = 1 100 Teilneh- mende (moderate Evidenzqualität) 150 mg vs. Plazebo -5,95 (-6,85 bis -5,06) n = 12 Studien, n = 3 786 Teilneh- mende (moderate Evidenzqualität) 300 mg vs. Plazebo -7,88 (-8,94 bis -6,82) n = 10 Studien, n = 3 009 Teilneh- mende (moderate Evidenzqualität) 600 mg vs. Plazebo -11,35 (-14,43 bis -8,27) n = 2 Studien, n = 393 Teilneh- mende (geringe Evidenzqualität)	75 mg vs. Plazebo -2,05 (-3,13 bis -0,96) n = 5 Studien, n = 1 100 Teilneh- mende (moderate Evidenzqualität) 150 mg vs. Plazebo -3,16 (-3,74 bis -2,58) n = 12 Studien, n = 3 783 Teilneh- mende (moderate Evidenzqualität) 300 mg vs. Plazebo -4,49 (-5,17 bis -3,82) n = 10 Studien, n = 3 001 Teilneh- mende (moderate Evidenzqualität) 600 mg vs. Plazebo -5,86 (-7,73 bis -3,99) n = 2 Studien, n = 393 Teilneh- mende (geringe Evidenzqualität)
Schleifendiure- tika [99]	Schleifendiuretika vs. Pla- zebo AMSTAR-II „moderate“ Blutdruck zu Studienbeginn von 162/103 mmHg	-7,9 (-10,4 bis -5,4) (geringe Evidenzqualität) n = 9 Studien n = 460 Teilnehmende	-4,4 (-5,9 bis -2,8) (geringe Evidenzqualität) n = 9 Studien n = 460 Teilnehmende
Zentrale Alpha - 2-Agonisten [101]	Methyldopa vs. Plazebo Methyldopa Dosis 500- 2.250 mg/Tag AMSTAR-II „low“	-21,88 (-41,14 bis -2,63) (moderates Risk of Bias) n = 7 Studien n = 231 Teilnehmende	-8,53 (-12,21 bis -4,84) (moderates Risk of Bias) n = 7 Studien n = 231 Patient*innen
Direkte Vasodila- toren [102,103]	Dihydralazin, Minoxidil	- (s. Hintergrundtext)	- (s. Hintergrundtext)

7.3 Medikamentöse Therapie der therapieresistenten Hypertonie

Definition

7-6 | evidenzbasiert

Die therapieresistente primäre Hypertonie wird definiert als das Nichterreichen des Zielblutdrucks trotz tolerierter maximaler Dosierung von 3 Antihypertensiva (vorzugsweise RAS-Blocker, Kalziumkanalblocker, thiazidartiges Diuretikum; siehe Abbildung 5).

Erläuterung

Die Leitliniengruppe einigt sich auf die Definition der therapieresistenten Hypertonie und stützt sich dabei auf die systematisch recherchierten Therapiestudien.

Evidenzbasis

Die Definition beruht auf der Definition aus den systematisch recherchierten Therapiestudien und den Begründungen der ESC/ESH Guidelines [9] sowie der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Wird der Zielblutdruck nicht erreicht, kann dies unterschiedliche Gründe haben. Vor der Anpassung oder der Erweiterung der Therapie sieht die Leitliniengruppe einen Ausschluss einer Pseudohypertonie (z. B. durch Weißkitelhypertonie, blutdrucksteigernde Begleitmedikation) und der sekundären Hypertonie als relevant an (siehe Kapitel 3.2 Sekundäre Hypertonie), deren Behandlung an dieser Stelle nicht detailliert beschrieben wird. Dies dient insbesondere dazu, eine unnötige Intensivierung der antihypertensiven Basistherapie zu vermeiden, wenn andere, kausale Maßnahmen zur Blutdrucksenkung beitragen können. Wird eine therapieresistente Hypertonie bestätigt, werden die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie im Algorithmus medikamentöse Therapie (Abbildung 4) gegeben. Diese basieren auf der Tabelle 19 sowie der dazugehörigen Evidenz unter der Evidenzbeschreibung.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Was tun, wenn die Medikamente nicht wirken?" (siehe Patientenblätter)

7.4 Patient*innen mit arterieller Hypertonie und Kinderwunsch

7.4.1 Vorbemerkungen

Die Leitliniengruppe verweist in Bezug auf die Diagnostik sowie das Monitoring auf die bestehenden und abgestimmten Empfehlungen der NVL Hypertonie. Insbesondere wird die Empfehlung 3-6 zu sekundären Ursachen einer Hypertonie im Kapitel Diagnostik hervorgehoben und auf ein Versorgungsproblem bei Frauen im Alter unter 40 Jahren hingewiesen.

Dieses Kapitel beschreibt die medikamentöse antihypertensive Therapie bei Patient*innen mit arterieller Hypertonie und Kinderwunsch beziehungsweise bei unklarer Schwangerschaft (erster Trimenon). Für Bluthochdruckformen, die direkten Bezug zur Schwangerschaft haben, wird u.a. auf die S2k-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Register-Nr. 015-018, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html) verwiesen.

Auch die Wirkstoffwahl nach der Geburt wird durch das Kapitel adressiert, insbesondere bei Stillwunsch.

Die Empfehlungen in der NVL Hypertonie wurden in Zusammenarbeit mit den Autor*innen der S2k-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Register-Nr. 015-018, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html) sowie Expert*innen des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie der Charité Berlin (Embryotox, www.embryotox.de) erarbeitet.

Ziel ist, Frauen mit Kinderwunsch bzw. Frauen, die potenziell schwanger werden können, eine antihypertensive, medikamentöse Therapie anzubieten, die mit den Therapieempfehlungen in sowie nach der Schwangerschaft kompatibel ist. Gleichwohl handelt es sich bei der Zielpopulation um Frauen, für die prinzipiell die Therapieprinzipien und Empfehlungen der NVL Hypertonie gelten. Auch in Schwangerschaft und Stillzeit ist eine adäquate Therapie einer arteriellen Hypertonie von Bedeutung, da schwere Verläufe in der Schwangerschaft damit vermieden werden können. Neben der nicht-medikamentösen Therapie ist auch die medikamentöse Therapie von Relevanz.

Statement

7-7 | evidenzbasiert

Kinderwunsch, mögliche bzw. bestehende Schwangerschaft oder Geburt eines Kindes sowie Stillzeit allein begründen kein Abweichen von den individuell vereinbarten Therapiezielen gemäß Empfehlung 5-2.

Rationale

Die Expert*innengruppe schätzt die Evidenz als moderat ein, dass Frauen mit Kinderwunsch und unerkannter Schwangerschaft von den in Empfehlung 5-2 definierten Therapiezielen profitieren, wobei sie einen Vorteil für eine Einstellung <140/90 mmHg sieht. Da weitere individuelle Faktoren die Wahl des Therapieziels beeinflussen können, verweist die Leitliniengruppe auf die in Empfehlung 5-2 abgebildeten Prinzipien zur Wahl des Blutdruckzielwertes. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass in der Nachsorge von Patient*innen nach Entbindung, insbesondere in der Stillzeit, häufiger höhere Zielwerte akzeptiert würden.

Evidenzbasis

Das Statement beruht auf den systematischen Recherchen zu Empfehlung 5-2 sowie auf einer nach Ende des Recherchezeitraums erschienen Studie (Handsuche) zu Blutdruckzielwerten in der Schwangerschaft [153].

Evidenzbeschreibung

Zu den Blutdruckzielwerten siehe Evidenzbeschreibung zu Empfehlung 5-2.

Zur Frage des optimalen Blutdruckzielwertes in der Schwangerschaft wurde eine randomisierte kontrollierte Studie eingebracht, die nach Ende des Recherchezeitraums erschienen war [153]. Dort zeigte sich ein Vorteil für einen Zielblutdruckwert von <140/90 mmHg vs. <160/105 mmHg für die Endpunkte Präeklampsie (n = 272 (23,3%) vs. n = 336 (29,1%); aRRi 0,80 (95% KI 0,70; 0,92); n = 1 RCT n = 2 408 Patient*innen) und Frühgeburt (n = 143 (12,2%) vs. n = 193 (16,7%); aRRi 0,73 (95% KI 0,60; 0,89); n = 1 RCT n = 2 408 Patient*innen) bei jeweils moderater Evidenzqualität.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Insbesondere die Autor*innen der S2k-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Register-Nr. 015 – 018, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html) weisen darauf hin, dass die unzureichende präkonzeptionelle Einstellung der Hypertonie ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen ist.

Auch nach der Entbindung gelten die individuell vereinbarten Therapieziele; es gibt auch durch die Stillzeit keinen Anlass, von diesen Zielen abzuweichen. Die Autor*innen der S2k-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Register-Nr. 015 – 018, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html) nehmen als Versorgungsproblem wahr, dass in der Nachsorge von Patient*innen nach Entbindung häufiger höhere Zielwerte, insbesondere in der Stillzeit, akzeptiert würden.

Die Leitliniengruppe weist auf geeignete/validierte Messgeräte und entsprechende Analogwerte hin, die insbesondere bei Neuanschaffung von Relevanz sind, da nur wenige Geräte eine Validierung für die Schwangerschaft aufweisen. Informationen finden sich unter anderem bei der Deutschen Hochdruckliga (www.hochdruckliga.de/betroffene/blutdruckmessgeraete).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-8 evidenzbasiert Frauen im gebärfähigen Alter sollen für die medikamentöse, antihypertensive Therapie bei Kinderwunsch Wirkstoffe nach Tabelle 21 angeboten werden.	↑↑

Tabelle 21: Wirkstoffe der Wahl bei arterieller Hypertonie und Kinderwunsch

Wirkstoff	Vorteile	Nachteile
Nifedipin (Kalziumkanalblocker)	<ul style="list-style-type: none"> Nifedipin gehört zum Kreis der Wirkstoffe erster Wahl zur Behandlung der Hypertonie ohne weitere Komorbidität günstiges Nebenwirkungsprofil retardierte Darreichungsformen einsetzen Einsatz in der Stillzeit möglich 	<ul style="list-style-type: none"> kaum publizierte Daten zur Anwendung im 1. Trimenon
Metoprolol (Betablocker)	<ul style="list-style-type: none"> breiter untersucht im ersten Trimenon eine bestehende Therapie mit Betablockern kann auf Metoprolol um-/eingestellt werden Einsatz in der Stillzeit möglich Hinweis: Wirksamkeit und Sicherheit bei Labetalol aus klinischen Studien besser belegt, aber in Deutschland nicht zugelassen 	<ul style="list-style-type: none"> u.a. erhöhtes Risiko fetaler Wachstumsrestriktionen

Wirkstoff	Vorteile	Nachteile
Alpha-Methyldopa (zentraler Alpha-2-Agonist)	<ul style="list-style-type: none"> eines der ältesten Antihypertensiva mit guter Verträglichkeit in der Schwangerschaft (langjährige Erfahrung) Einsatz in der Stillzeit möglich (bei längerfristig notwendiger Therapie Umstellung auf ein wirksames Antihypertensivum) 	<ul style="list-style-type: none"> geringe Datenlage zur Anwendung im 1. Trimenon

Rationale

Ziel ist, Frauen mit Kinderwunsch oder unerkannter Schwangerschaft eine medikamentöse Therapie anzubieten, die in der Schwangerschaft fortgeführt werden kann.

Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenzqualität moderat ein, dass eine antihypertensive medikamentöse Therapie mit Nifedipin und Metoprolol im Vergleich zu Methyldopa in der Schwangerschaft schwere Hypertonien reduziert.

Auf Basis der verfügbaren Daten zum Nutzen und Schadenspotential können alle drei Wirkstoffe in der Schwangerschaft gegeben werden, wobei für Methyldopa die längste Erfahrung besteht.

Um die individuell angemessene Wahl eines Wirkstoffs zu ermöglichen, listet Tabelle 21 die Wirkstoffe mit Vor- und Nachteilen auf. Prinzipiell bleibt zu beachten, dass mit Nifedipin ein Wirkstoff zur Verfügung steht, der auch im Rahmen der Basistherapie für Nichtschwangere empfohlen wird. Ist eine starke Blutdrucksenkung erforderlich, ist auch eine Kombination der Wirkstoffe möglich.

Insbesondere die moderate Evidenz für den Vorteil einer antihypertensiven Therapie einerseits und die Schadenserwägungen andererseits begründen die Auswahl der Medikamente und den starken Empfehlungsgrad.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf zwei systematischen Übersichtsarbeiten der Recherche [154,155] sowie der langjährigen klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und den Auswertungen von Embryotox zur Sicherheit in der Schwangerschaft.

Evidenzbeschreibung

Nifedipin und Labetalol/Metoprolol sind Methyldopa in der Schwangerschaft überlegen bei der Verhinderung schwerer Hypertonien (RR 0,70; 95% KI 0,56; 0,88, n = 11 RCT, n = 638, Evidenzqualität über alle Wirkstoffgruppen moderat) [154].

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Durch eine antihypertensive Therapie werden Episoden von schweren Hypertonien in der Schwangerschaft reduziert (RR 0,49 (95% KI 0,40; 0,60); n = 20 Studien, n = 2 558 Patient*innen; moderate Evidenzqualität) [154].

Die längste Erfahrung bezüglich einer Anwendung in der Schwangerschaft besteht bei Methyldopa, allerdings kaum im 1. Trimenon.

Die Datenlage zur Anwendung im 1. Trimenon ist bei den drei Arzneistoffen der Tabelle 21 sehr unterschiedlich und bei Metoprolol mit Abstand am höchsten/besten. Die publizierten Erfahrungen mit Metoprolol liegen bei weit mehr als 5 000 Schwangerschaften, mit Methyldopa bei 300 bis 600 Schwangerschaften sowie einer langen Anwendungserfahrung bzw. Verfügbarkeit auf dem Arzneimittelmarkt. Mit Nifedipin bestehen Erfahrungen mit weniger als 150 nachverfolgten/publizierten Schwangerschaften im 1. Trimenon aus drei Studien.

Die publizierten Daten zur Antihypertensivaanwendung in der Schwangerschaft finden indirekt Anwendung zur Einschätzung der medikamentösen Therapie bei Kinderwunsch. Ergänzende Daten aus Beobachtungsstudien und Registerstudien helfen bei der individuellen Entscheidungsfindung in der Schwangerschaft (www.embryotox.de).

Weiterführende Informationen

Vorbestehende Therapie mit HCT

Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass Therapieentscheidungen bei Kinderwunsch individuell getroffen werden und bestehende präkonzeptionelle Therapien bspw. mit einer 3-fach Kombination inklusive Hydrochlorothiazid nach der NVL Hypertonie (Empfehlung 7-1) bei schwerer Hypertonie unter engem Monitoring unter Abwägung der Vor- und Nachteile beibehalten werden können (s.a. Empfehlung 7-2). Die Leitliniengruppe empfiehlt, niedrig dosiertes Hydrochlorothiazid bei eingestellten Patient*innen mit Kinderwunsch nicht unkritisch abzusetzen. Eine Anpassung der Therapie in der Schwangerschaft erfolgt ebenso individuell unter Beachtung der Kontraindikationen (www.embryotox.de).

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Was mache ich bei Kinderwunsch und möglicher Schwangerschaft?" (siehe Patientenblätter)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-9 konsensbasiert Die vereinbarte antihypertensive Medikation soll trotz Kinderwunsch nicht ohne ärztliche Absprache abgesetzt oder herunterdosiert werden.	↓↓↓

Rationale

Die Empfehlung beruht auf einem Expert*innenkonsens sowie indirekt auf den Wirksamkeitsnachweisen der empfohlenen Wirkstoffe zur antihypertensiven Therapie. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass Patientinnen bei Kinderwunsch ihre Medikation eigenmächtig absetzen.

Für den optimalen Therapieerfolg ist die regelmäßige Einnahme der verordneten Medikamente in der vereinbarten Dosis grundlegend. Änderungen im Therapieregime bedürfen der ärztlichen Evaluation und Prüfung. Erfahrungsgemäß ist insbesondere die optimale präkonzeptionelle Blutdruckeinstellung von prognostischer Relevanz für den Schwangerschaftsverlauf. Das eigenmächtige Ändern oder Absetzen der antihypertensiven Medikation kann diese Einstellung negativ beeinflussen. Insbesondere unter dem Aspekt der Patientensicherheit spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Weiterführende Informationen

Risikoeinschätzung der antihypertensiven Therapie in der Schwangerschaft

Zur Risikoeinschätzung der medikamentösen Therapie der Hypertonie in der Schwangerschaft wird auf das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin www.embryotox.de verwiesen. Hier werden neben Studiendaten auch Pharmakovigilanzdaten analysiert. Neben randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit sind größere Beobachtungsstudien sowie Registerstudien besonders für schwangere Patient*innen von Relevanz für die Beurteilung der Sicherheit. Hinzuweisen ist insbesondere darauf, dass RAS Inhibitoren fetotoxisch sind und nach Rücksprache mit dem Arzt/der Ärztin spätestens bei Feststellung der Schwangerschaft umgestellt werden sollten (S2k-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Register-Nr. 015 – 018, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html, Embryotox, www.embryotox.de).

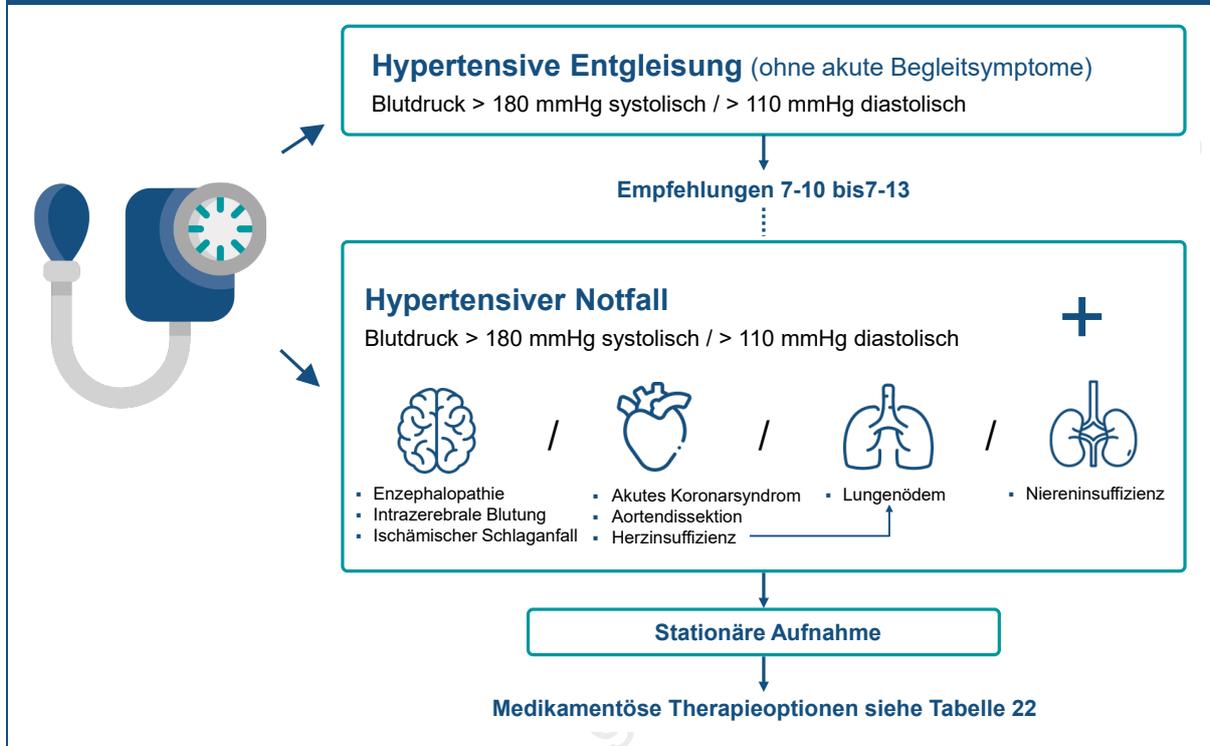
Patienteninformation

Ergänzend verweist die Leitliniengruppe auf ein Patienteninformationsblatt zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft (www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/docs/M02-Patienteninformationen.pdf).

7.5 Hypertensive Entgleisung/hypertensiver Notfall

Bitte beachten Sie bei den medikamentösen Therapieoptionen die Hinweise unter 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use.

Abbildung 6: Hypertensive Entgleisung/Hypertensiver Notfall



Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-10 konsensbasiert</p> <p>Bei einer „hypertensiven Entgleisung“, d. h. RR > 180/110mmHg ohne akute Begleitsymptome sollte eine Kontrollmessung nach etwa 30 min Abwarten in einer Ruhesituation erfolgen.</p>	↑
<p>7-11 konsensbasiert</p> <p>Bei einer „hypertensiven Entgleisung“, d. h. RR > 180/110mmHg ohne akute Begleitsymptome sollte eine moderate Blutdrucksenkung (Anpassung der oralen Medikation gemäß Algorithmus zur medikamentösen Therapie (Abbildung 5)) bei Persistenz nach 30 min Ruhe erfolgen.</p>	↑
<p>7-12 konsensbasiert</p> <p>Bei einer „hypertensiven Entgleisung“, d. h. ohne Hinweis auf einen hypertensiven Notfall sollten kurzwirksame/sublinguale Medikamente vermieden werden.</p>	↓

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-13 konsensbasiert</p> <p>Bei einem hypertensiven Notfall, d. h. akuter starker Blutdruckanstieg, oft mit RR > 180/110 mmHg und akuten Begleitsymptomen (z. B. Ruhedyspnoe, v. a. Schlaganfall, ACS, Aortendissektion, Lungenödem, rasch progrediente oder neu aufgetretene Niereninsuffizienz, akute schwere Blutung o. ä.) soll eine umgehende Krankenhauseinweisung erfolgen (siehe auch Tabelle 22).</p>	

Tabelle 22: Ausgewählte Notfallmedikamente

Wirkstoff	Initial*	Erhaltung*	Kontraindikationen (beispielhaft)
auch ambulant eingesetzt			
Glyceroltrinitrat (sublingual)	0,5-1 mg/h	maximal 8-10 mg/h	erhöhter intrakranieller Druck Phosphodiesterasehemmer-Anwendung
Urapidil (intravenös)	12,5 mg (- max. 50 mg) initial	5-40 mg/h	Aortenisthmusstenose, arteriovenöser Shunt besondere Vorsicht bei Herzinsuffizienz, die durch mechanische Funktionsbehinderung bedingt ist (Mitralklappenstenose, Aortenklappenstenose), bei Lungenembolie und bei Perikarderkrankungen.
Amlodipin (peroral)	5-10 mg	5-10 mg	instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt und schwere Leberfunktionsstörung
Clonidin (oral, subkutan, intramuskulär oder intravenös)	0,075 mg	0,075 mg pro 12 Stunden	instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Sinusknotensyndrom, Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades, fortgeschrittene arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
Furosemid (peroral, intravenös)	z. B. 20-40 mg		neben weiteren therapeutischen Maßnahmen Wirkdauer bei Niereninsuffizienz bis zu 24 Stunden Dosierung/-intervall richten sich u. a. den Begleitumständen (z. B. Ödeme)
eher stationär eingesetzt			
Enalaprilat (intravenös)	Initial 1,25 mg (über 5 Minuten)	Dosiserhöhung bis auf 5 mg/6 Stunden	Schwangerschaft Myokardinfarkt Bilaterale Nierenarterienstenose
Esmolol (intravenös)	Loading dose 500–1000 mcg/kg/min (über 1 Minute)	50-mcg/kg/min	bereits bestehende Betablockertherapie Bradykardie (dekompensierte) Herzinsuffizienz
Nitroprussidnatrium (intravenös)	0,3–0,5 mcg/kg/min	Steigerung um 0,5 mcg/kg/min	cave: intraarterielle oder engmaschige Blutdruckmessung empfohlen
* nach ACC/AHA Leitlinie [37], u. a. abhängig von Indikation moderat oder schnell auf Zielblutdruck zu senken			

Rationale

Die Leitliniengruppe einigt sich konsensbasiert und unter Berücksichtigung internationaler Diskussionen und Leitlinien auf die Definition der hypertensiven Entgleisung als Abgrenzung zum hypertensiven Notfall (Abbildung 6, siehe auch Kapitel 1.1 Definitionen) und zeigt Handlungsoptionen für beide Fälle auf (Empfehlungen 7-10 bis 7-13 sowie

Tabelle 22). Dabei beruhen die Empfehlungen 7-10 bis 7-12 auf den Erfahrungen der Leitliniengruppe und beschreiben gute klinische Praxis. Aus der fehlenden Evidenz einerseits und der Dringlichkeit zu handeln andererseits ergibt sich der abgeschwächte Empfehlungsgrad. Die Empfehlung 7-13 beruht auf dem Prinzip der Schadensvermeidung. Der starke Empfehlungsgrad leitet sich insbesondere aus der Handlungsdringlichkeit ab. Aus einem Notfall ergibt sich nach Einschätzung der Leitliniengruppe dringlicher stationärer Handlungsbedarf, während eine Entgleisung zwar ein ernstzunehmendes und therapiebedürftiges, aber kein notfallmäßiges Ereignis darstellt.

Ziel ist, den rechtzeitigen Übergang in die stationäre Versorgung für den Notfall zu gewährleisten und den Handlungsbedarf bei einer Entgleisung davon abzugrenzen. Die in der Tabelle empfohlenen Wirkstoffe beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Unterstützend wurden eine systematische Übersichtsarbeit [116] sowie die Begründungen internationaler Leitlinien [9,37] herangezogen. Eine direkte Übertragung der Ergebnisse aus der systematischen Übersichtsarbeit ist auf Grund von Limitationen fraglich – beispielweise wegen unterschiedlicher klinischer Settings, zudem ist die Aussagekraft durch fehlende Präzision und geringe Beobachtungsdauer eingeschränkt [116]. Die in der Tabelle aufgeführten Medikamente können im Fall eines Notfalls dazu dienen, die Zeit bis zum Eintreffen des Notarztteams zu überbrücken.

Evidenzbasis

Die Definition, die Empfehlungen sowie die medikamentösen Handlungsoptionen stellen einen Expert*innenkonsens dar und beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Unterstützend wurden die Vorüberlegungen bzw. Einschlusskriterien aus einer systematischen Übersichtsarbeit [116] sowie die Begründungen internationaler Leitlinien [9,37] herangezogen.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Für die Blutdruckmessung verweist die Leitliniengruppe auf Tabelle 4, wobei eine Bestätigungsmessung sinnvoll erscheint; bei einer hypertensiven Entgleisung ggf. auch in der Dreifachmessung. Beim *hypertensiven Notfall* können möglicherweise auch geringere Blutdruckwerte als die in der Abbildung benannten einen Handlungsbedarf bedingen, beispielsweise bei Verdacht auf Präeklampsie. Auch weitere potenzielle Endorganschäden können von Relevanz sein, insbesondere ein Aortenaneurysma sowie eine Retinopathie. Der Algorithmus dient als praktische Orientierungshilfe für die Versorgung.

Handlungsoptionen bei *hypertensiver Entgleisung* beschreibt die Leitliniengruppe in den Empfehlungen 7-10 bis 7-13, wobei bei der Beurteilung der Handlungsdringlichkeit und des weiteren Vorgehens die individuelle Situation der Betroffenen zu berücksichtigen ist (u. a. Angstsymptomatik, Schmerzen). Prinzipiell gilt auch bei einer hypertensiven Entgleisung der Algorithmus zur medikamentösen Therapie (Abbildung 5). Dosierungen und Dosierintervalle sowie die Dauer der medikamentösen Therapie richten sich dabei nach dem Bedarf der Betroffenen, der Vortherapie, dem Ansprechen auf die Wirkstoffe sowie möglichen Begleitumständen. Eine Überprüfung und ggf. Anpassung der Dauertherapie nach der Akutsituation erscheint sinnvoll. Erscheint eine akute, moderate Blutdrucksenkung sinnvoll, so stellt die Gabe von schnellwirksamem Glyceroltrinitrat zusammen mit dem stark verzögert wirkenden Amlodipin nach Erfahrung der Leitliniengruppe eine praktikable Behandlungsmöglichkeit dar.

Ein *hypertensiver Notfall* benötigt eine schnellstmögliche, aber schonende blutdrucksenkende Behandlung, um akute Endorganschäden zu vermeiden bzw. eine Verschlechterung zu verhindern (z. B. an Herz, Gehirn, Nieren). Zumeist wird eine intravenöse antihypertensive Behandlung neben weiteren notfall- bzw. intensivmedizinischen Maßnahmen notwendig; ebenso eine intensive Beobachtung bzw. ein Monitoring.

Die in Tabelle 22 aufgeführten Wirkstoffe werden als medikamentöse Therapieoptionen durch die Leitliniengruppe benannt. Sie richten sich nach den aktuell im deutschen Versorgungskontext verfügbaren Wirkstoffen und stellen Erfahrungswerte dar. Die in der Recherche identifizierte Evidenz ist wegen der unten genannten Limitationen nach Einschätzung der Leitliniengruppe nur bedingt nutzbar.

Eine systematische Übersichtsarbeit untersuchte zur schnellen Blutdrucksenkung Nitroprussid sowie weitere antihypertensive Wirkstoffklassen zum Einsatz in einer hypertensiven Notfallsituation (Nitrate (n = 9 Studien), ACE-Hemmer (n = 7 Studien), Kalziumkanalblocker (n = 6 Studien), Alphablocker (n = 4 Studien), Diuretika (n = 3 Studien), direkte Vasodilatoren (Diazoxid, Hydralazin, (n = 2 Studien), Dopaminrezeptoragonisten (n = 1 Studie), Betablocker (n = 0 Studien)) [116]. Die Notfallsituation bedingt Limitationen für klinische Studien, weshalb die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit unter Berücksichtigung z. B. der kleinen Studiengröße (größte Studie mit n = 133 Patient*innen) bzw. der Beobachtungsdauer (längste Studiendauer 10 Tage) vorsichtig zu interpretieren sind.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Was tun, wenn der Blutdruck plötzlich viel zu hoch ist?" (siehe Patientenblätter)

7.6 Potenziell relevante Arzneimittelwechselwirkungen im Bereich Bluthochdruck

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-14 konsensbasiert Bei Polymedikation sollte eine Medikationsanalyse durchgeführt und in die Therapieplanung einbezogen werden, gegebenfalls interprofessionell.	↑

Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung zur Medikationsanalyse aus. Prinzipiell erachtet die Leitliniengruppe eine Medikationsanalyse bei Polymedikation als wichtiges Instrument zur Stärkung der Arzneimitteltherapiesicherheit und zur Vermeidung von schädlichen Wechselwirkungen. Der Empfehlungsgrad begründet sich u. a. darin, dass eine interprofessionelle Medikationsanalyse unter Einbeziehung der pharmazeutischen Expertise zwar hilfreich, aber nicht immer umsetzbar erscheint.

Evidenzbasis

Die Empfehlung stellt einen Expert*innenkonsens dar und beschreibt gute klinische Praxis. Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, weil sie nicht auf Wirksamkeitsannahmen beruht, sondern ihr übergeordnete Sicherheitsüberlegungen zugrunde liegen. Die zitierte Literatur entstammt einem strukturierten Prozess und wurde durch Mitglieder der Leitliniengruppe eingebracht.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Es gibt unterschiedliche Interaktionen bei Polymedikation, die aber nicht immer von Relevanz für die jeweils Betroffenen sind. Interaktionen werden unter anderem als Gründe für Krankenhauseinweisungen angeführt, die vermeidbar sind.

Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneistoffen können pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Natur sein. Bei der Metabolisierung sind Interaktionen meistens durch Cytochrom P450 (CYP), P-Glykoprotein (P-gp, Efflux Transporter) oder Organo-Anion-Transporter (OATP, Influx-Transporter) vermittelt. Wechselwirkungen äußern sich z. B. in einer Verlängerung der QTc-Zeit, einer Änderung des Kaliumspiegels oder in einer synergistischen Senkung des glomerulären Perfusionsdrucks.

Bei den CYP und OATP Interaktionen sind die interindividuellen Unterschiede groß, so dass eine Genotypisierung prinzipiell sinnvoll scheint [156–158]. Übersichtsarbeiten von Oliveira-Paula et al. 2019 und Rysz et al. 2020 beschäftigen sich mit der vorhandenen Evidenz zur Pharmakogenomik bei Hypertonie sowohl bei der Metabolisierung, als auch beim pharmakodynamischen Effekt und somit dem zu erwartenden Ansprechen auf die Therapie [159,160]. Ein polygenetischer Hintergrund und eine inkonsistente Studienlage unterstützen eine Translation der Ergebnisse zu einer personalisierten medikamentösen Blutdrucktherapie gegenwärtig allerdings noch nicht.

Interaktionen sind gut erforscht und bei Polymedikation häufig, aber nicht immer relevant. Die Bedeutung der Interaktionen steigt spätestens dann, wenn mehr als zwei Wirkstoffe auf einen Parameter oder auf ein Organ einwirken [161]. Dies können auch Wirkstoffe der Selbstmedikation sein (z. B. Nichtsteroidale Antirheumatika bzw. Antiphlogistika – NSAR).

Dieses Unterkapitel fokussiert auf häufigen Wechselwirkungen im Bereich der Medikation mit Antihypertensiva, wobei diese beispielhaft benannt sind (Tabelle 23). Eine vollumfängliche Nennung im Kapitel erscheint nicht sinnvoll/möglich und hängt von weiteren Faktoren ab (z. B. Komorbidität und damit unterschiedlicher Ko-Medikation). Zudem wird die entsprechende Fachexpertise zur Einschätzung der Relevanz sowie der patient*innenindividuellen Faktoren als wichtig erachtet.

Ein interprofessioneller Austausch im Rahmen einer Medikationsanalyse durch Ärzt*innen und Apotheker*innen sowie die Einbindung weiterer Gesundheitsberufe z kann dabei hilfreich sein, wird aber nicht immer notwendig (s. a. Kapitel 5 Partizipative Entscheidungsfindung und Therapieplanung; Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation – Registernummer 053-043 (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-043.html); Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland (AMTS) (www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2021-2024/index.html)).

Tabelle 23: Auswahl potenziell relevanter Arzneimittelwechselwirkungen mit Antihypertonika

Blutdrucksenker	Interagierendes Substrat	Interaktion	Maßnahme	Literatur
Interaktionen, die sich auf den Kaliumspiegel auswirken				
ACE-Hemmer, Sartane	Diuretika, Aldosteron-Antagonisten, Renininhibitoren	Kaliumspiegel	Monitoring des Kaliumspiegels	Eschmann et al. [162]
Interaktionen, die sich auf die Nierenfunktion auswirken				
ACE-Hemmer, Sartane	Diuretika	verminderter renaler Perfusionsdruck	Monitoring der glomerulären Filtrationsrate	Loboz et al. [163]
Aliskiren	ACE-Hemmer, Sartane	verminderter renaler Perfusionsdruck	Kombination kontraindiziert	Parving et al. [164]
Pharmakologische Interaktion				
Clonidin	Betablocker	Blockade kompensatorischer Mechanismen	Bei Absetzen von Clonidin zuvor Betablocker ausschleichen	Carpenter et al. [165]
Nitrate	Phosphodiesterase-5 Hemmer	Synergistische Vasodilatation	Kombination kontraindiziert	Webb et al. [166]
Interaktionen durch veränderte Metabolisierung				
Amlodipin	Simvastatin	CYP 3A4	Simvastatin max. 20 mg/d oder Wechsel auf Rosuvastatin mit Dosierung nach LDL-C Ziel	Carpenter et al. [165]
Diltiazem	Simvastatin	CYP 3A4	Simvastatin max. 10 mg/d Diltiazem max. 240 mg/d oder Wechsel auf Rosuvastatin mit Dosierung nach LDL-C Ziel	Carpenter et al. [165]
Diltiazem	Atorvastatin	CYP 3A4	Monitoring Myotoxizität oder Wechsel auf Rosuvastatin mit Dosierung nach LDL-C Ziel	Carpenter et al. [165]
Diltiazem	Colchicin	CYP 3A4	Erhöhte Colchicin Toxizität	Fravel et al. [167]
Verapamil	Simvastatin	CYP 3A4	Simvastatin max. 10 mg/d oder Wechsel auf Rosuvastatin mit Dosierung nach LDL-C Ziel	Carpenter et al. [165]
Verapamil	Atorvastatin	CYP 3A4	Monitoring of Myotoxizität oder Wechsel auf Rosuvastatin mit Dosierung nach LDL-C Ziel	Carpenter et al. [165]
Verapamil	Digoxin	P-gp	Erhöhte Digoxin Toxizität	Fravel et al. [167]
Verapamil	Dabigatran, Rivaroxaban	CYP 3A4	Erhöhtes Blutungsrisiko	Fravel et al. [167]
Verapamil	Colchicin	CYP 3A4	Erhöhte Colchicin Toxizität	Fravel et al. [167]
Carvedilol	Digoxin	P-gp	Erhöhte Digoxin Toxizität	Fravel et al. [167]

Die Tabelle wurde konsensbasiert erarbeitet und beruht auf klinischer und pharmazeutischer Expertise.

8 Invasive Therapie

8.1 Renale Denervation

Empfehlung	Empfehlungsgrad
8-1 evidenzbasiert Wenn Patient*innen mit Hypertonie das individuelle Therapieziel trotz Ausschöpfen der leitliniengerechten Therapie (Medikation und Lebensstil) nicht erreichen, kann eine renale Denervation angeboten werden.	↔

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenzqualität als gering ein für die Verbesserung der Blutdruckzielwerte durch die renale Denervation (Abwertung wegen fehlender Präzision und Risk of Bias-Bewertung) [168–187].

Über die Studien zeigt sich relativ konsistent die Tendenz zu einer Blutdrucksenkung in den ersten Monaten nach Intervention in einem Umfang, der als klinisch relevant eingeschätzt wird (s.a. Tabelle 24). Es ergeben sich keine Hinweise auf relevante Komplikationen und andere unerwünschte Wirkungen. Die Gruppe schätzt auf Grundlage der vorliegenden Daten die Intervention als sicher ein, sofern sie gemäß geltender Qualitätsanforderungen durchgeführt wird (s.a. Empfehlung 8-2).

Eine mögliche Indikation für die renale Denervation sieht die Leitliniengruppe, wenn individuelle Therapieziele nach dem Ausschöpfen einer leitliniengerechten Therapie nicht erreicht werden können. Dazu zählen einerseits Menschen mit optimal therapiert, weiterhin therapieresistenter Hypertonie (siehe Definition 7-6), aber auch solche, die leitliniengerechte Maßnahmen nicht tolerieren (nicht vertragen oder ablehnen, bzw. bei Vorliegen von Nonadhärenz s.a. Empfehlung 5-6 bis 5-9).

Die Formulierung „kann angeboten werden“ weist ausdrücklich auf die Notwendigkeit, durch angemessene und verständliche Aufklärung eine informierte Entscheidung zu ermöglichen (siehe auch Kapitel Partizipative Entscheidungsfindung und Therapieplanung). Der offene Empfehlungsgrad (kann) ist mit der insgesamt geringen Qualität der Evidenz und den individuell unterschiedlichen Präferenzen in Bezug auf Nutzen-Schadenabwägung einer invasiven Maßnahme begründet.

Evidenzbasis

Zur Wirksamkeit und Sicherheit der renalen Denervation (Radiofrequenzablation, Ultraschallablation, chemische Denervation mittels Ethanol) erfolgte eine Recherche nach Primärstudien, welche die renale Denervation bei therapieresistenter arterieller Hypertonie gegenüber einer Scheinintervention oder einem etablierten Standardverfahren untersuchten [168–187]. Ergänzend diskutierte die Leitliniengruppe eine systematische Übersichtsarbeit (AMSTAR-II-Bewertung „high“) [188].

Evidenzbeschreibung

Bei den eingeschlossenen Studien wurden als primär relevante Endpunkte der Blutdruck sowie Sicherheitsparameter betrachtet (Tabelle 24), gegebenenfalls ergänzend aus vergleichenden Kohortenstudien: Tod sowie kardiovaskuläre Morbiditätseindpunkte (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen).

Es wurden 20 Publikationen zu 11 randomisierten kontrollierten Studien (s. a. Evidenzzusammenfassung und Evidenztabelle) eingeschlossen, darunter eine nicht-vergleichende Betrachtung aus Registerdaten (n=2 der 20 Publikationen), u.a. auf Grund von ergänzenden Sicherheitsparametern zu bestehenden Studienpopulationen der Einschlüsse.

Wichtige Limitation war dabei eine mögliche zusätzliche Medikation (nach vordefinierter Beobachtungszeit) bzw. wenn das Therapieziele nicht erreicht wurde (Eskalation). Dies kann nach längerer Beobachtung mögliche Effekte der renalen Denervation maskieren; der Umgang mit zusätzlicher Medikation war über die Studien uneinheitlich.

Eingeschlossen wurden nur Studien mit dem aussagekräftigsten Design (Vergleich mit einer Sham-Intervention). Über die Studien zeigt sich relativ konsistent die Tendenz zu einer Blutdrucksenkung in den ersten Monaten nach Intervention in einem Umfang, der als klinisch relevant eingeschätzt wird (Tabelle 24). Wegen der geringen Teilnehmerzahlen und teils schwieriger Gruppengrößen (z. B. 2:1-Randomisation bei ohnehin geringer Teilnehmerzahl) erreichen diese Tendenzen nicht in allen Studien Signifikanzniveau. U.a. wegen der Möglichkeit der Anpassung der medikamentösen Therapie im Studienverlauf zeigen sich nicht in allen Studien nach mehr als sechs Monaten noch Therapieeffekte. In den Studien mit durchgehend niedrigem Verzerrungsrisiko sind die Effekte am ausgeprägtesten. Die Präzision der Effekte ist dabei als gering einzuschätzen.

Die Populationen der Studien sowie die untersuchten Interventionen entsprechen dabei genau der Fragestellung, so dass von ausgeprägter Direktheit auszugehen ist. (Zwei Studien, die auch therapie-naive Patient*innen einschlossen, wurden nicht weiter in die Betrachtung einbezogen).

Insbesondere wegen der fehlenden Präzision der Effektschätzer und Einschränkungen bei der Risk-of-Bias-Bewertung schätzt die Gruppe die Qualität der Evidenz für die Blutdrucksenkung (Surrogatendpunkt) als gering ein. Für eine Bewertung des Einflusses auf „harte“ Endpunkte sind die Teilnehmerzahlen, die Beobachtungszeiten und die (zu erwartenden) Ereignisraten zu gering.

Weder aus den RCTs, noch aus den zusätzlich für diesen Endpunkt herangezogenen Register-Daten (n=997) ergeben sich Hinweise auf relevante Komplikationen und andere relevante unerwünschte Wirkungen. Die Gruppe schätzt auf Grundlage der vorliegenden Daten die Intervention als sicher ein, sofern sie gemäß geltender Qualitätsanforderungen durchgeführt wird (s.a. Empfehlung 8-2).

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Bei therapieresistenter Hypertonie (vgl. Empfehlung 7-6) beurteilt die Leitliniengruppe, dass häufig die Einstellung auch gut mit einer optimierten bzw. ergänzten Arzneimitteltherapie (siehe auch Empfehlung 7-1) möglich ist.

Wenn individuelle Therapieziele nach dem Ausschöpfen einer leitliniengerechten Therapie nicht erreicht werden können, kann therapeutischer Handlungsbedarf bestehen. Zu berücksichtigen sind dabei unter anderem mangelnde Therapieadhärenz, Unverträglichkeit der medikamentösen Therapie, das Vorliegen einer isolierten, systolischen Hypertonie sowie der Ausschluss sekundärer Hypertonieformen.

Die betroffene Population der Patient*innen wird dabei als klein eingeschätzt.

Um ein Höchstmaß an Sicherheit für die Patient*innen zu gewährleisten, formuliert die Gruppe eine zweite Empfehlung zur bevorzugten Durchführung der renalen Denervation in zertifizierten Zentren (siehe Empfehlung 8-2).

Der Nachweis der Verbesserung harter klinischer Endpunkte wird als schwierig eingeschätzt (Fallzahlschätzung), u.a. auf Grund der Komplexität der Verfahren und der geringen Zahl an Betroffenen, die für die Intervention infrage kommen. Dies spiegelt sich auch in den Rekrutierungszahlen der publizierten Studien.

Sicherheitsaspekte werden aus den randomisierten kontrollierten Studien als sehr selten in Relation zur Patient*innenzahl eingeschätzt (Tabelle 24). Die Beeinflussung des Blutdrucks wurde als primärer Endpunkt in den Studien berichtet. Registerstudien und Fall-Kontroll-Studien scheinen von Relevanz für die Nachbeobachtung der Patient*innen in Bezug auf Endpunkte wie Mortalität und Morbidität sowie Langzeitdaten zur Sicherheit. Die für diese Empfehlung betrachteten Registerdaten ergaben keine relevanten Hinweise auf Risiken.

Tabelle 24: Zusammenfassung der primären Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Studiename	Primäre(r) Endpunkt(e)	Sicherheit
RADIANCE-HTN SOLO, NCT02649426 [168], 2020, 12-Monate [169], 2019, 6-Monate [170], 2018, 2-Monate	ambulanter systolischer Blutdruck (Tag), mmHg (SD) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittlerer Blutdruck, mmHg (SD) <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 Monate: n = 74 vs. n = 72 (ITT) ○ 141,9 (11,9) vs. 147,9 (13,3) [170] ▪ Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg (95% KI), adjustiert <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 Monate (+SSAT): n = 65 vs. n = 67 -2,3 (-5,9; 1,3); p = 0,201 [168] ○ 6 Monate (+SSAT): n = 69 vs. n = 71 -2,3 (-6,0; 1,5); p = 0,242 [169], adjustiert für Baselinecharakteristika 	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: n = 0 nach 30 Tagen, 6 und 12 Monaten für beide Gruppen [168–170] Schmerzen nach dem Eingriff, Schmerzdauer > 2 Tage: n = 8 (11%) vs. n = 8 (11%) [170] 6 Monate (RD vs. SI): hypertensive Krise n = 0 vs. n = 2 [169]

Studienname	Primäre(r) Endpunkt(e)	Sicherheit
	<p>-4,3 (-7,9; -0,6), p = 0,024 [169], adjustiert für Baselinecharakteristika und Medikation</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 2 Monate: n = 74 vs. n = 72 -6,3 (-9,4; -3,1), p = 0,0001 [170] ▪ Differenz zu Baseline innerhalb der Gruppen (RD vs. SI), mmHg (SD) <ul style="list-style-type: none"> □ 12 Monate (+SSAT): n = 65 vs. n = 67 -16,5 (12,9) vs. -15,8 (13,1) [168] □ 6 Monate (+SSAT): n = 69 vs. n = 71 -18,1 (12,2) vs. -15,6 (13,2) [169] □ 2 Monate: n = 74 vs. n = 72 -8,5 (9,3) vs. -2,2 (10,0) [170] 	<p>orthostatische Hypotonie: n = 2 vs. n = 0 [169]</p> <p>Progress und Stenteinsatz in der Nierenarterie: n = 1 vs. n = 0 [169]</p> <p>12 Monate: Tod n = 0 vs. n = 1 [168] zerebrovaskuläres Ereignis n = 0 vs. n = 1 [168]</p>
RADIANCE-HTN TRIO, NCT02649426 [171], 2021, 2-Monate	<p>ambulanter systolischer Blutdruck (Tag), mmHg (SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittlerer Blutdruck, mmHg (SD) <ul style="list-style-type: none"> □ 2 Monate: n = 68 vs. n = 67 (ITT) 141,0 (16,1) vs. 146,3 (18,8) [171] ▪ Mediane Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg (95% KI), adjustiert <ul style="list-style-type: none"> □ 2 Monate: n = 68 vs. n = 67 -4,5 (-8,5; -0,3), p = 0,022 [171] ▪ Mediane Differenz zu Baseline innerhalb der Gruppen (RD vs. SI), mmHg (IQR) <ul style="list-style-type: none"> □ 2 Monate: n = 68 vs. n = 67 [171] □ -8,0 (-16,4; 0,0) vs. -3,0 (-10,3; 1,8) [171] 	<p>Schmerzen nach dem Eingriff, Schmerzdauer > 2 Tage: n = 12 (17%) vs. n = 10 (15%) [171]</p> <p>2 Monate (RD vs. SI): Tod: n = 1 (1%) vs. n = 0 [171] Herzinfarkt: n = 1 (1%) vs. n = 0 [171] koronare Revaskularisation: n = 0 vs. n = 1 (1%) [171]</p>
RADIO SOUND-HTN, NCT02920034 [172], 2019, 3-Monate	<p>ambulanter systolischer Blutdruck (Tag), mmHg (SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RFM-RD vs. RFB-RD vs. USM-RD), mmHg (98,3% KI), adjustiert <ul style="list-style-type: none"> □ 3 Monate, n = 39 vs. n = 39 vs. n = 42 □ USM-RD vs. RFM-RD -6,7 (-13,2; -0,2), p = 0,043 [172] -13,2 (SD 13,7) vs. -6,5 (SD 10,3) mmHg [172] □ USM-RD vs. RFB-RD -4,9 (-11,5; 1,7), p = 0,22 [172] -13,2 (SD 13,7) vs. -8,3 (SD 11,7) mmHg [172] □ RFM-RD vs. RFB-RD -1,8 (-8,5; 4,9), p > 0,99 [172] -6,5 (SD 10,3) vs. -8,3 (SD 11,7) mmHg [172] ▪ Differenz zu Baseline innerhalb der Gruppe (n = 120), mmHg (SD) <ul style="list-style-type: none"> □ 3 Monate: n = 120 systolisch -9,5 (SD 12,3), P < 0,001 [172] diastolisch -6,3 (SD 7,8) mmHg, p < 0,001 [172] 	<p>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</p> <p>n = 1 Nierenarterienspasmus (transient) (USM-RD) [172] n = 1 benötigte nichtinvasive Beatmung (USM-RD) [172] n = 1 symptomatisches Hämatom in der Leistengegend (RFB-RD) [172] n = 1 Pseudoaneurysma (USM-RD) [172] n = 1 prozedurbedingtes Hämatom ("intracapsular" + "retroperitoneal") (RFM-RD) [172]</p> <p>3-Monate: n = 1 Todesfall (RFM-RDN) [172] n = 2 Hypotonie (RFB-RDN) [172] n = 1 (RFM-RD) und n=2 (RFB-RD) Hypertonie, die eine zusätzliche Medikation benötigte (RFM-RDN) [172] n = 1 Hospitalisierung auf Grund dekompensierter (akuter) Herzinsuffizienz (RFB-RD) [172]</p>
REDUCE HTN: REINFORCE, NCT02392351 [173], 2020, 8-Wochen + explorative Nachbeobachtung	<p>ambulanter systolischer/diastolischer Blutdruck, mmHg (SD)</p> <p>Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg ±SD (95% KI), vgl. Anhang zur Publikation</p> <p>8 Wochen, n = 32 vs. n = 15</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 143,3±14,2 (138,3; 148,2) vs. 139,9±8,4 (135,7; 144,2) 3,3±12,7 (-4,4; 11,1), p = 0,407 ▪ 83,3±8,9 (80,2; 86,4) vs. 80,5±9,1 (75,9; 85,2) 2,8±9,0 (-2,7; 8,3), p = 0,328 <p>6 Monate, n = 30 vs. n = 15</p>	<p>12 Monate n = 1 Hypertensiver Notfall (RD) [173]</p>

Studiename	Primäre(r) Endpunkt(e)	Sicherheit
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 130,7±13,4 (125,9; 135,5) vs. 138,1±10,6 (132,7; 143,4) -7,4±12,6, (-15,2; 0,4), p = 0,071 ▪ 76,5±10,0 (72,9; 80,0) vs. 79,5±8,7 (75,1; 84,0) -3,1±9,6 (-9,0; 2,9), p = 0,317 12 Monate, n = 29 vs. n = 12 ▪ 130,1±13,9 (125,0; 135,2) vs. 135,0±8,6 (130,1; 139,9) -4,9±1,6 (-13,4; 3,6), p = 0,266 ▪ 74,7±8,5 (71,6; 77,8) vs. 79,1±9,4 (73,7; 84,4) -4,4±8,7 (-10,2; 1,5), p = 0,154 	
REQUIRE, NCT02918305 [174], 2022, Japan und Südkorea, 3-Monate	<p>ambulanter systolischer Blutdruck, mmHg (SD) Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg ±SD (95% KI) 3 Monate, n = 69 vs. n = 67</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -0,1 (95% KI -5,5; 5,3); p = 0,971 ▪ -6,6 mmHg vs. -6,5 mmHg 	<p>Angabe der Autoren: keine prozedurbezogenen unerwünschten Ereignisse innerhalb 30 Tage nach dem Eingriff berichtet: n = 6 vs. n = 6 prozedurbezogene Schmerzen >2 Tage n = 4 vs. n = 0 Vasospasmen der Nierenarterie n = 4 vs. n = 3 Komplikationen an der Seite der femoralen Punktur</p>
ReSET, NCT01459900 [175], 2017, 6-Monate [176], 2016, 3-Monate	<p>ambulanter systolischer Blutdruck, mmHg (SD) Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg ±SD (95% KI), nicht adjustiert 1 Monat, n = 31 vs. n = 31</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -6,0 (SD 11,0) vs. 0,0 (SD 15), p = 0,08 <p>3 Monate, n = 35 vs. n = 32</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -6,2 (SD 18,8) vs. -6,0 (SD 13,5), p = 0,95 <p>6 Monate, n = 35 vs. n = 33</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -6,1 (SD 18,9) vs. -4,3 (SD 15,1), p = 0,66 	<p>mit der Ausnahme von n = 2 Fällen eines femoralen Hämatoms wurden keine Komplikationen während des Eingriffs berichtet für wenige Patient*innen wurden unerwünschte Ereignisse in der Nachbeobachtungszeit berichtet n = 1 vs. n = 2 Hospitalisierungen auf Grund eines starken Blutdruckanstiegs n = 0 vs. n = 1 Schlaganfall n = 0 vs. n = 1 perkutane koronare Intervention (akute Angina pectoris)</p>
SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal, NCT02439749 [177], 2020, Pilot+Pivotal, 3-Monate, Bayesian [178], 2017, Pilot, 3-Monate, interim analysis	<p>ambulanter systolischer 24h-Blutdruck, mmHg (SD) Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg (95% Bayesian KI) 3 Monate, ITT (n = 166/165 vs. n = 165), n = 1 (RD) hat die Einwilligung zurückgezogen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -3,9 (-6,2; -1,6), p = 0,0005 ▪ geschätzte Überlegenheitswahrscheinlichkeit >0,999 	<p>1-Monat keine schwerwiegenden Sicherheitsereignisse 3-Monate n = 1 vs. n = 0 Hospitalisierung auf Grund eines hypertensiven Notfalls n = 0 vs. n = 1 Schlaganfall</p>
SPYRAL HTN-ON MED, NCT02439775 [179], 2022, 24 und 36-Monate [180], 2018, 6-Monate	<p>ambulanter systolischer 24h-Blutdruck, mmHg (SD) Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg (95% KI) 6 Monate, n = 36 vs. n = 36</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -7,0 (-12,0; -2,1), p = 0,0059, adjustiert [180] ▪ -9,0 (SD 11,0) vs. -1,6 (SD 10,7) [180] <p>24 Monate, n = 33 vs. n = 17</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -11,2 (-18,4; -4,0); p = 0,0031, adjustiert [179] ▪ -16,0 (SD 11,0) vs. -4,7 (SD 13,9) [179] <p>36 Monate, n = 30 vs. n = 32</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -10,0 (-16,6; -3,3); p = 0,0039; adjustiert [179] ▪ -18,7 (SD 12,4) vs. -8,6 (SD 14,6) [179] <p>Mittlere Differenz zu Baseline zwischen den Gruppen (RD vs. SI), vgl. Abb. 1 aus Mahfoud et al. 2022 [179] + supplement</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 36 Monate [179] <p>n = 1 vs. n = 1 kombinierter Sicherheitsendpunkt (z.B. inkl. Gesamtanzahl Todesfälle; terminale Niereninsuffizienz) n = 0 vs. n = 1 Todesfall n = 1 vs. n = 0 Schlaganfall n = 1 vs. n = 0 Hospitalisierung auf Grund eines hypertensiven Notfalls</p>

Studiename	Primäre(r) Endpunkt(e)	Sicherheit
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 Monate -4,0 vs. 0,3; p = 0,231; n = 35 vs. n = 32 147,9 (SD 10,9) vs. 150,2 (SD 11,9); p = 0,41 ▪ 6 Monate -9,3 vs. -1,6; p = 0,553; n = 36 vs. n = 36 142,6 (SD 10,9) vs. 149,5 (SD 11,3); p = 0,01 ▪ 12 Monate -9,7 vs. -7,8; p = 0,533; n = 34 vs. n = 38 142,0 (SD 12,9) vs. 142,8 (SD 13,0); p = 0,81 ▪ 24 Monate -16,0 vs. -4,7; p = 0,0031, n = 33 vs. n = 17 135,8 (SD 11,7) vs. 146,8 (SD 14,6); p = 0,006 ▪ 36 Monate -18,7 vs. -8,6; p = 0,0039, n = 30 vs. n = 32 132,9 (SD 12,2) vs. 142,8 (SD 14,1); p = 0,004 (inkl. cross-over) <p>Patient*innenzahlen ohne fehlende Visite bzw. zurückgezogene Einwilligungserklärung</p>	
<p>SYMPPLICITY, NCT01534299</p> <p>[187], 2017, Register, isolierte systolische Hypertonie</p> <p>[181], 2015, Register, 6 Monate, insb. zur Sicherheit</p>	<p>ambulanter systolischer 24h-Blutdruck, mmHg (SD) „effectiveness“</p> <p>Mittlere Differenz innerhalb der Gruppe (RD), mmHg (SD)</p> <p>6 Monate, n = 998</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -6,6 (SD 18,0); p < 0,001 ▪ Mittlerer SBP (SD) 144,6 (17,4) mmHg <p>Charakteristika: Autor*innen dokumentierten: Patient*innen mit isolierter systolischer Hypertonie waren älter, hatten eine geringere eGFR sowie geringere Herzraten</p> <p>Prädiktoren für eine Veränderung des SBP nach 6 Monaten waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ baseline SBP, Puls (PP) ▪ Anzahl an Ablationsversuchen ▪ baseline Gebrauch von Aldosteronantagonisten ▪ fehlende Vasodilatoren baseline ▪ kombinierte systolische-diastolische Hypertonie 	<p>schwere unerwünschte Ereignisse</p> <p>1 Monat, n = 8 (0,8%)</p> <p>n = 2 erneute Intervention an der Nierenarterie</p> <p>n = 4 Gefäßkomplikationen</p> <p>n = 3 Pseudoaneurysma</p> <p>n = 1 Hämatom</p> <p>6 Monate</p> <p>n = 7 Schlaganfälle</p> <p>n = 7 Herzinfarkte</p> <p>n = 6 Hospitalisierungen auf Grund von Vorhofflimmern</p> <p>n = 5 Hospitalisierungen auf Grund hypertensiver Notfälle</p> <p>n = 4 Hospitalisierungen auf Grund von Herzinsuffizienz</p> <p>n = 2 terminale Niereninsuffizienz</p> <p>n = 1 neue Nierenarterienstenose >70%</p>
<p>SYMPPLICITY HTN-3, NCT01418261</p> <p>[182], 2015, 12-Monate</p> <p>[186], 2014, ABPM, tags-nachts, 6-Monate</p> <p>[183], 2014, office BP, systolisch, 6-Monate</p>	<p>systolischer Praxisblutdruck, mmHg (SD)</p> <p>Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg (95% KI)</p> <p>6 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -2,39 (95% KI -6,89; 2,12); p = 0,26 [183] ▪ -14,13 (23,93) vs. -11,74 (25,94) [183] <p>ambulanter systolischer 24h-Blutdruck, mmHg (SD)</p> <p>Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg (95% KI)</p> <p>6 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -1,96 (95% KI -4,97; 1,06); p = 0,98 [183] ▪ -6,75 (15,11) vs. -4,79 (17,25) [183] 	<p>schwere unerwünschte Ereignisse (RD vs. SI)</p> <p>6 Monate</p> <p>n = 5/361 (1,4%)</p> <p>vs. n = 1/171 (0,6%) [183]</p> <p>kombinierter Sicherheitsendpunkt</p> <p>n = 14/354 (4,0%)</p> <p>vs. n = 10/171 (5,8%) [183]</p> <p>hypertensiver Notfall</p> <p>n = 9 (2,6%) vs. n = 9 (5,3%) [183]</p> <p>12 Monate</p> <p>kombinierter Sicherheitsendpunkt</p> <p>n = 24/355 (RD) vs. n = 5/95 (cross-over) vs. n = 5/69 (SI)</p> <p>Tod: 1,8% vs. 3,6%</p>

Studiename	Primäre(r) Endpunkt(e)	Sicherheit
WAVE IV, Phase II, NCT02029885 [185], 2018, 24 Wochen	systolischer Praxisblutdruck, mmHg (SD) Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg (SD) nach 12 Wochen ▪ -13,2 (SD 20) vs. -18,9 (SD 14), p = 0,181 nach 24 Wochen ▪ -12,8 (SD 26) vs. -23 (SD 20), p = 0,133 ambulanter systolischer 24h-Blutdruck, mmHg (SD) Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg (SD) nach 24 Wochen ▪ -7,11 (SD 13) vs. -5,90 (SD 15), p = 0,770	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: n = 0, RD vs. SI n = 4 vs. n = 2 mikroskopische Hämaturie n = 4 vs. n = 2 Hypertensiver Notfall n = 30/42 (71,4%) vs. n = 26/39 (66,6%) unerwünschte Ereignisse (jeder Grad) am häufigsten dokumentiert: Rückenschmerz n = 12/24 RD vs. n = 9/39 SI
NCT01656096, [184], 2015	ambulanter systolischer 24h-Blutdruck, mmHg (SD) Mittlere Differenz zwischen den Gruppen (RD vs. SI), mmHg (SD), n = 35 vs. n = 36 nach 6 Monaten ▪ ITT -7,0 (-10,8; -3,2) vs. -3,5 (-6,7; -0,2), (P = 0,15)	es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet

IQR=Interquartilsabstand, KI=Konfidenzintervall, RD=renale Denervation, RFB-RD="radiofrequency ablation of the main renal artery, branches, and accessories", RFM-RD="radiofrequency ablation of the main renal artery", SD=Standardabweichung, SI=Scheinintervention, SSAT="standardized stepped-care antihypertensive treatment", US=Ultraschall, USMRD="ultrasound-based ablation of the main renal artery"

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Was tun, wenn die Medikamente nicht wirken?" (siehe Patientenblätter)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
8-2 konsensbasiert Die renale Denervation sollte in einem dafür zertifizierten Zentrum durchgeführt werden.	↑

Rationale

Ziel der Empfehlung ist, ein Höchstmaß an Sicherheit für die Patient*innen zu gewährleisten. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad (sollte) ist insbesondere mit der Varianz der regionalen Verfügbarkeit entsprechender Zentren aber auch mit dem Fehlen valider Wirksamkeitsnachweise einerseits und der Relevanz von Sicherheitserwägungen andererseits begründet.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einem Expert*innenkonsens sowie auf einem interdisziplinären Konsenspapier zu Qualitätsanforderungen für Renale-Denervations-Zentren deutscher Fachgesellschaften. Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, weil den Mitgliedern der Leitliniengruppe keine Evidenz für die Überlegenheit von Zentren in Deutschland bekannt und aufgrund der geringen Patient*innenzahlen und der erforderlichen langen Laufzeiten auch nicht in hochwertigen Designs zu erwarten ist.

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Als wichtig erachtet die Leitliniengruppe, den Fokus auf Qualitätskriterien für die Durchführung der renalen Denervation zu legen und führt dabei Kriterien für die Zertifizierung von Zentren an. Relevante Punkte sind dabei u.a. die Koordination sowie Einweisung in das Verfahren, Training und das Vorhalten von regelmäßig trainierten Notfallmaßnahmen – u.a. zur Umsetzung und Kontrolle ergänzend notwendiger Verfahren oder Medikation (z.B. Sedierung) sowie möglicher unerwünschter Wirkungen (wie Atemdepression).

Wichtig ist zudem der Umgang mit Patient*innen nach erfolgtem Eingriff sowie die Vernetzung mit der ambulanten Anschlussversorgung, für eine optimale Betreuung der Patient*innen (z.B. Schnittstellenmanagement).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®/Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention sowie die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) geben Kriterien für die Zertifizierung von „Renale-Denervations-Zentren (RDZ)“ aus, welche sich nach den benannten Standards richten (Definition der Anforderungen bei https://leitlinien.dgk.org/files/2021_kriterien_renale_denervations_zentren_druck.pdf).

Der abgeschwächte Empfehlungsgrad (sollte) ist insbesondere mit der Varianz der regionalen Verfügbarkeit entsprechender Zentren aber auch mit dem Fehlen valider Wirksamkeitsnachweise einerseits und der Relevanz von Sicherheitserwägungen andererseits begründet.

Forschungs- bzw. Evaluationsbedarf

Die Leitliniengruppe sieht Forschungsbedarf, da die Recherche zwar eine Reihe Studien im hochwertigen Design hervorgebracht hat, diese sind aber wegen einiger Mängel und der insgesamt kleinen Fallzahl nicht geeignet, die Fragestellung zu beantworten. Insbesondere für die kontinuierliche Erfassung aller Behandelten in einem nationalen Register mit Fall-Kontroll-Vergleichen könnte hier für eine breitere Datenbasis sorgen. Qualitative Studien können Aufschluss geben über die Akzeptanz der Therapie.

8.2 Barorezeptorstimulation

Rationale

Die Barorezeptorstimulation wird seit ca. 2008 bei einem kleinen Teil von Patient*innen mit therapierefraktärer Hypertonie durchgeführt. Leider gibt es nur eine randomisierte und sham-kontrollierte Studie zur Überprüfung der Effektivität der Barorezeptorstimulation in Bezug auf die Blutdrucksenkung [189]. Diese Studie wurde überdies mit einem Device durchgeführt, das mittlerweile obsolet ist, und durch ein neues deutlich kleineres und mit weniger Komplikationen behaftetes Device ersetzt wurde. Leider wurde bislang mit diesem neuen Device keine einzige randomisierte sham-kontrollierte Studie bei Patient*innen mit therapieresistenter Hypertonie durchgeführt. Die o.g. Studie (unter Verwendung des alten Device) hat den in der Studie gesetzten primären Effektivitätspunkt nicht erreicht. Allerdings war die beobachtete Blutdrucksenkung durch die Barorezeptorstimulation durchaus vergleichbar mit der, die in den neueren SHAM-kontrollierten Studien zur renalen Denervierung erreicht wird.

Mittlerweile wird das Verfahren, da deutlich kostenintensiver und komplikationsträchtiger als die renale Denervierung, nur noch bei speziellen Gruppen von Patient*innen mit therapierefraktärer Hypertonie angewandt, die für die renale Denervierung nicht in Frage kommen. Dies sind zum Beispiel Betroffene mit höher-gradiger Niereninsuffizienz oder Dialysepflichtigkeit oder Patient*innen mit für die renale Denervierung ungünstiger Anatomie der Nierenarterien.

In jedem Fall ist das Verfahren der Barorezeptorstimulation aufwändig und mit einem gewissen Komplikationsrisiko verbunden, auch wenn die Weiterentwicklung der eingesetzten Geräte zu einem besseren Sicherheitsprofil führt (Geräte der zweiten Generation). Es sind die das Verfahren begleitenden Maßnahmen (z.B. Mapping und mögl. Bradykardien) sowie Begleit- bzw. Prämedikation (z.B. Sedativa und Anästhetika, Antibiotikaphylaxe) zu berücksichtigen; ebenso die Nachsorge, ggf. Programmierungsanpassungen im Rahmen der Titrationsphase und die Schulung bzw. Information der Patient*innen

Für die reversible, externe Karotisstimulation (physiologisch: Absenkung des Sympathikotonus und Aktivierung des Parasympathikus, damit einhergehende variable Absenkung des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz) bei Patient*innen mit Hypertonie erwartet die Leitliniengruppe keine weitere randomisierte Studie, da sich der Fokus für diese Intervention eher auf andere, vulnerablere Patient*innengruppe (z.B. bei Herzinsuffizienz) gelegt hat.

Evidenzbasis

Auf eine systematische Recherche zum Stellenwert der Barorezeptorstimulation wurde verzichtet.

Eine in der strukturierten Recherche identifizierte systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass ältere Studien vorliegen, insbesondere für bestimmte Populationen [190]. Diese Studien sind nach Einschätzung der Leitliniengruppe nicht geeignet, den Stellenwert der Barorezeptorstimulation zu beschreiben. Bis 2019 sind, nach Sachstand der Arbeitsgruppe, keine weiteren kontrollierten Studien publiziert worden – insbesondere im deutschen Versorgungskontext.

Patientenmaterialien

Patientenblatt "Was tun, wenn die Medikamente nicht wirken?" (siehe Patientenblätter)

Forschungs- bzw. Evaluationsbedarf

Die Leitliniengruppe sieht Forschungsbedarf, weil die bisherige Datenbasis nicht ausreicht, um die Frage nach dem Stellenwert der Intervention hinreichend zu beantworten. Auch hier kann insbesondere die Beobachtung in einem nationalen Register mit Fall-Kontroll-Vergleich hilfreich sein.

Konsultationsfassung – gültig bis 23. Januar 2023

9 Versorgungskoordination

9.1 Primärärztliche und fachspezifische Versorgung

Eine effiziente Langzeitbetreuung bedarf einer eng verzahnten Versorgung. Die ambulante Langzeit-Betreuung von Patient*innen mit arterieller Hypertonie sowie die Koordination diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen erfolgen durch Hausärzt*innen, in Kooperation mit anderen Fachdisziplinen.

Von einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko ist bei relevanten Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit) auszugehen. Im Behandlungsverlauf kann zeitweise auch die fachspezifische Betreuung im Vordergrund stehen.

Hausärzt*innen übernehmen im Versorgungsprozess eine Lotsenfunktion, wobei sie eine erste Anlaufstelle für die Betroffenen sind und die Überweisung u.a. multimorbider Patient*innen koordinieren. Die folgenden Empfehlungen geben weitere Orientierung für Überweisungsindikationen sowie die Beteiligung weiterer Berufsgruppen (s. a. Kapitel 9.2 Pflegekräfte und medizinische Fachangestellte und 9.3 Apotheker*innen sowie Kapitel 4.2 Telemonitoring und Kapitel 6.8 Schulung).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
9-1 konsensbasiert Bei Betroffenen mit arterieller Hypertonie sollte die Behandlung in Kooperation mit anderen Fachgebieten insbesondere bei den in Tabelle 25 aufgeführten Konstellationen erfolgen.	↑

Tabelle 25: Mögliche Konstellationen zur Abstimmung oder Überweisung

Fachgebiet	Konstellationen für Abstimmung oder Überweisung
Endokrinologie und Diabetologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abklärung sekundärer Ursachen der Hypertonie (s. a. Empfehlung 3-6) ▪ Nicht-Erreichen individueller Therapieziele (z. B. HbA1c-Zielwert) ▪ schwierige Stoffwechseleinstellung/antidiabetische Differentialtherapie
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft: Weiterbetreuung nach dem Wochenbett ▪ Nachsorge bei hypertonen Erkrankungen oder Präeklampsie/Eklampsie/HELLP (Betreuung durch Fachärzt*innen für Frauenheilkunde und Geburtshilfe bis zum Ende des Wochenbettes (max. 8 Wochen nach Entbindung); Abstimmung mit Hausärzt*innen/Internist*innen)
Hypertensiologe/-in, Hypertoniezentren (zertifiziert)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwer einstellbare Hypertonie, Abklärung sekundärer Ursachen der Hypertonie ▪ Indikationsstellung für bzw. Durchführung der renalen Denervation sowie ggf. der Barorezeptorstimulation
Kardiologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verdacht auf Belastungshypertonie ▪ Verdacht auf kardiovaskuläre Endorganschäden ▪ Notfallmanagement und/oder zusätzlichen Beschwerden/Komorbidität
Nephrologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abfall der eGFR um >20% oder eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <45 ml/min/1,73 m² (s.a. Empfehlung 3-4 sowie Empfehlung 3-5) ▪ Verdacht auf Nierenarterienstenose ▪ neu aufgetretene Proteinurie
Psychosomatik/ Psychotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verdacht auf Angststörung sowie bei deutlicher psychophysiologischer Komponente der Hypertonie (z.B. wiederholte Entgleisungen in Stress-Situationen) ▪ bei persistierender Adhärenzproblematik

Fachgebiet	Konstellationen für Abstimmung oder Überweisung
weitere	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abstimmung der Dauermedikation (z. B. Analgetika, Antirheumatika, Immunsuppressiva: Abstimmung mit/Überweisung an Rheumatologie, Orthopädie) ▪ bei klinischen Hinweisen auf therapiebedürftige schlafbezogene Atmungsstörungen (Abstimmung mit/Überweisung an Pneumologie, HNO, Schlafmedizin) ▪ ätiologisch relevante Suchterkrankung (Abstimmung mit der Psychiatrie) ▪ wenn aus Multimorbidität und Polypharmazie komplexe Fragestellungen resultieren (Abstimmung mit Geriatrie und Einbindung von Apotheker*innen)

Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine Empfehlung zur Kooperation und Überweisung aus, wobei sich der abgeschwächte Empfehlungsgrad unter anderem durch die stark variierende Verfügbarkeit der Versorgungsangebote und die eingeschränkte Häufigkeit der aufgeführten Konstellationen bei arterieller Hypertonie begründet.

Evidenzbasis

Die Tabelleninhalte wurden konsensbasiert auf Basis der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe zusammengestellt. Studien, welche die Überweiskriterien der Empfehlung evaluieren, wurden im Rahmen der strukturierten Recherche nach hochwertigen Übersichtsarbeiten nicht identifiziert. Auf eine zusätzliche systematische Recherche wurde verzichtet, weil nach Einschätzung der Leitliniengruppe keine entsprechenden Studien zu erwarten sind. Als weiterführende Referenzen werden zudem die NVL relevanter Komorbiditäten herangezogen (www.leitlinien.de).

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

In der Tabelle sind Konstellationen aufgeführt, die besonders typisch und/oder prognostisch relevant für die Versorgung von Betroffenen mit Hypertonie sind und die eine komplexere Abstimmung bzw. Vorgehensweise erfordern. Je nach Kompetenz und Erfahrung des bzw. der Behandelnden ist bei einigen der aufgeführten Konstellationen eine Überweisung nicht unbedingt nötig, aber eine interdisziplinäre Absprache hilfreich. Dabei sind sowohl diagnostische als auch therapeutische Vorgehensweisen von Relevanz. Die jeweilige Verfügbarkeit bzw. Zugänglichkeit kann dabei je nach Region variieren. Fachspezifische Fortbildungen, beispielsweise für als Hypertensiologe/-in, helfen dabei die Verfügbarkeiten zu erhöhen.

Der Einfluss der Komorbidität auf die Therapie ist zudem im Kapitel zur medikamentösen Therapie mit abgebildet (siehe Abbildung 5). Ergänzend verweist die Leitliniengruppe zur weiteren Diagnostik und Therapie der Ursachen auf die entsprechenden Leitlinien zur Grunderkrankung (www.awmf.org).

Zu Formen der Hypertonie in der Schwangerschaft verweist die Leitliniengruppe auf die S2k-Leitlinie zu hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (Register-Nr. 015-018, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html) (s.a. Kapitel 7.4 Patient*innen mit arterieller Hypertonie und Kinderwunsch).

Vertiefende Information: Hypertensiologen/Hypertoniezentren

Hypertensiolog*innen sind von der Deutschen Hochdruckliga zertifizierte, erfahrene Fachärzt*innen im Bereich des Bluthochdrucks, die jährliche Fortbildungen absolvieren. Sie arbeiten z. B. in Einzelpraxen als Hausärzt*innen, in Praxismgemeinschaften, einem Medizinischen Versorgungszentrum oder einer Intensivambulanz im Krankenhaus (www.hochdruckliga.de).

Zertifizierte Hypertoniezentren (inkl. Hypertensiologen DHL®) sind ein regionales oder überregionales Konglomerat aus Hypertensiolog*innen und anderen Expert*innen. Bislang sind sie nicht flächendeckend vorhanden, was die Zugänglichkeit einschränkt. Angestrebt wird die dreijährige Rezertifizierungsverpflichtung.

Die Europäische Gesellschaft für Hypertonie (ESH) verleiht zudem Spezialist*innen (Mitgliedern) die Bezeichnung „Hypertension Specialist of ESH“ und veröffentlicht damit deutsche Exzellenzzentren der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie mit Spezialist*innen – die langjährige Erfahrung, interdisziplinäre Kenntnisse und Erfahrungen sowie spezielle Fähigkeiten aufweisen (www.eshonline.org).

9.2 Pflegekräfte und medizinische Fachangestellte

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>9-2 evidenzbasiert Pflegekräfte und medizinische Fachangestellte, die an der Betreuung von Patient*innen mit arterieller Hypertonie beteiligt sind, sollten aktiv auch in die Versorgungsplanung eingebunden werden.</p>	<p>↑</p>

Rationale

Es liegt Evidenz moderater Qualität zur prinzipiellen Gleichwertigkeit bei der Delegation bestimmter Leistungen vor (Indirektheit u. a. aufgrund unterschiedlicher Populationen und Definition von Leistungen sowie Unklarheiten in den Domänen der Risk of Bias Bewertung) [191–193].

Interdisziplinäre Ansätze und Arbeitsteilung bzw. deren Übertragung sind in Bezug auf den demografischen Wandel, die Prävalenz und Inzidenz der arteriellen Hypertonie von Relevanz. Zu diesen Leistungen können beispielsweise die Blutdruckmessung im Rahmen des Monitorings, die Therapiebegleitung und Adhärenzförderung sowie eine intensivisierte Versorgung bei Patient*innen mit komplexen Krankheitsbildern gehören. Dennoch spricht die Leitlinie keine generelle Empfehlung zur Delegation ärztlicher Leistungen aus, weil dies eine individuelle ärztliche Entscheidung ist und sich die Angemessenheit beziehungsweise Notwendigkeit je nach Versorgungsstruktur unterschiedlich darstellen kann.

Wo aber ärztliche Leistungen delegiert werden, ist es nach Einschätzung der Leitliniengruppe wichtig, die entsprechenden Personen in die Versorgungsplanung einzubinden, um angemessenen Informationsaustausch und damit optimale Versorgung zu ermöglichen. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht.

Da keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vorliegen und da die Rahmenbedingungen für die Übertragung der Aufgaben noch in der Erprobungsphase sind (Modellvorhaben), spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung basiert auf den in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten [191–193] und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Evidenzbeschreibung

Die Evidenzgrundlage berichtet über Pflegekräfte, die involviert waren in den Erstkontakt zu den Betroffenen, die Prävention sowie die Langzeitbetreuung chronisch Erkrankter, insbesondere in Bezug auf Lebensstiländerungen, Folgeverordnungen, Monitoring und Schulung der Patient*innen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass es international eine hohe Variabilität in der Primärversorgung gibt und die Fachkräfte unterschiedliche Komponenten in der Versorgung ausüben, was sich auch durch die unterschiedlichen Gesundheitssysteme erklären lässt. Berichtet wurden v. a. Studien aus dem Vereinigten Königreich (UK), den Niederlanden, den USA und Kanada, wobei die Durchführung in Praxen von Haus- bzw. weiteren Fachärzt*innen oder speziellen „Nurse clinics“ erfolgte.

Das „shared care“ Prinzip wird dabei mit seinem Ursprung in UK gesehen und beinhaltet als integralen Bestandteil eine intensivisierte Kommunikation zwischen hausärztlicher Langzeit- und fachärztlicher Versorgung integriert in ein multidisziplinäres Team. In den eingeschlossenen Studien wird dabei u. a. von spezialisierten Pflegekräften, medizinischen Fachangestellten sowie „home care nurses“ und weiteren Professionen wie psychologischen Psychotherapeut*innen und Psychiater*innen ausgegangen.

Blutdruck

Die Evidenz berichtet über eine geringe, aber relevante Verbesserung von Therapieergebnissen in Bezug auf den Blutdruck (Intervention vs. Kontrolle: systolisch MD -3,73 (95% KI -6,02; -1,44); moderate Evidenzqualität/diastolisch MD -2,54 (95% KI -4,57; -0,52); n = 3 Studien; moderate Evidenzqualität; hohes Risk of Bias) [191]; bzw. das Blutdruckmanagement (systolischer Blutdruck MD 3,47 (95% KI 1,68; 5,25) zugunsten der Shared Care Ansätze;

n = 16 Studien (n = 6 977 Teilnehmende); moderate Evidenzqualität; Heterogenität u.a. durch verschiedene Studienpopulationen; n = 1 Studie (n = 490 Patient*innen) zu Bluthochdruck, Analyse über n = 7 Studien (n = 3 024 Patient*innen) [192]. Auch zur Begleitung der Betroffenen durch das Praxispersonal („nurse-prescribing“ und teilweise Apotheker*innen) im Rahmen der Folgeverordnung, gegenüber der alleinigen ärztlichen Betreuung, wurden etwas stärker gesenkte Blutdruckwerte nach 12 Monaten berichtet (systolisch MD -5,31 mmHg (95% KI -6,46; -4,16); n = 12 Studien (n = 4 229 Teilnehmende); moderate Evidenzqualität – Heterogenität; unterschiedliche Studienpopulationen) [193]. Die Autor*innen begründeten dies u. a. mit einer Förderung der Adhärenz (Intervention vs. Kontrolle: MD 0,15 (95% KI 0,00; 0,30); n = 4 Studien (n = 700 Teilnehmende); moderate Evidenzqualität – Risk of Bias; unterschiedliche Messinstrumente, z.B. Morisky Medication Adherence Scale, Medication Possession Ratio, Selbstbericht, Pill Count, Electronic Drug Event Monitoring, Medication Refill) sowie des Selbstmanagements [193].

Gesundheitsbezogene Endpunkte

Es werden gleiche oder bessere Effekte auf die betrachteten gesundheitsbezogenen Endpunkte (n = 13 Studien; mittlere Nachbeobachtung 14 Monate (SD 12); geringe bis moderate Evidenzqualität; zumeist selbstberichtet) sowie den Gesundheitsstatus (wie körperliche Leistungsfähigkeit; RR 1,03 (95% KI 0,98; 1,09); n = 3 Studien; geringe Evidenzqualität; Indirektheit, Risk of Bias) berichtet, im Vergleich zu einer ausschließlich durch Ärzt*innen angebotenen Betreuung [191].

Zufriedenheit der Patient*innen

Eine etwas gesteigerte Zufriedenheit der Patient*innen wird im Vergleich der Betreuung durch Pflegekräfte gegenüber Ärzt*innen berichtet (SMD 0,08 (95% KI 0,01; 0,15); n = 7 Studien (n = 16 993 Teilnehmende); mittlere Nachbeobachtungszeit 12 Monate (SD 10); moderate Evidenzqualität; Heterogenität) [191]. Hierbei ist zu beachten, dass die eingeschlossenen Studien eine Vielzahl an Messverfahren für die Zufriedenheit berichteten, weshalb das statistische Zusammenfassen der Ergebnisse erschwert wurde.

Die Autor*innen begründen eine verstärkte Zufriedenheit u. a. mit ausführlicheren und patient*innenorientierten Anweisungen bzw. Hinweisen zur Umsetzung der Therapie. Im Allgemeinen ergab sich auch eine höhere Zufriedenheit, wenn die Folgeverordnung – ohne weitere gesundheitliche Beschwerden oder Dringlichkeit – direkt über das Praxispersonal erfolgte (n = 14 Studien (n = 7 514 Betroffene), moderate Evidenzqualität – Indirektheit, Heterogenität, nicht-validierte Messinstrumente) [193].

Lebensqualität

Ebenso wird eine etwas höhere Lebensqualität berichtet (SMD 0,16 (95% KI 0,00; 0,31); n = 6 Studien (n = 16 002 Teilnehmende); mittlere Nachbeobachtungszeit 15 Monate (SD 9); geringe Evidenzqualität; Heterogenität und weite Konfidenzintervalle), was unter anderem mit einem längeren Kontakt zur Pflegekraft (moderate Evidenzqualität), häufigeren Kontakten (hohe Evidenzqualität) und anderen Schwerpunkten der Betreuung begründet wird [191].

Für Shared Care Interventionen gaben fünf der 15 die Lebensqualität berichtenden Studien etwas gesteigerte Effekte gegenüber der Vergleichsgruppe an, wobei hier starke klinische Heterogenität angegeben wurde [192]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch gesteigert, wenn die Folgeverordnung direkt über das Praxispersonal erfolgte (SF-12 und SF-36 Score, physische Komponente: MD 1,17 (95% KI 0,16; 2,17); n = 8 Studien (n = 4 631 Betroffene), moderate Evidenzqualität – Indirektheit) [193].

Mortalität und Morbidität

Es wurden Hinweise auf eine geringfügig geringere bis vergleichbare Mortalität berichtet, wobei die Ergebnisse hier sehr heterogen und die absoluten Zahlen sehr klein waren (Intervention vs. Kontrolle: 4,84/1 000 (95% KI 4; 6) vs. 6,29/1 000; RR 0,77 (95% KI 0,57; 1,03); n = 8 Studien (n = 36 529 Teilnehmende); mittlere Nachbeobachtung 21 Monate (SD 19); geringe Evidenzqualität; u.a. Heterogenität und weite Konfidenzintervalle) [191]. In Bezug auf andere Morbiditätsendpunkte werden Unsicherheiten bzw. mangelnde Daten berichtet [191].

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Der demografische Wandel stellt das Gesundheits- und Pflegewesen vor vielfältigen Herausforderungen, die zunehmend interdisziplinäre Ansätze erfordern, auch in der Verantwortungs- und Aufgabenverteilung bzw. Arbeitsteilung zwischen den Heilberufen. Die Aufgaben der Pflege in der Versorgung von Patient*innen mit Hypertonie umfassen – neben der Durchführung ärztlicher Anordnungen und Assistenz in diagnostischen und therapeutischen Verfahren – das Monitoring klinischer Parameter, Unterstützung bei der Medikamenteneinnahme (Stellen und Verabreichen von Medikamenten, Beobachten und Informieren bezüglich Wirkungen, Neben- und Wechselwirkungen

(Arzneimitteltherapiesicherheit), Identifikation potenzieller Probleme bei der Einnahme und gemeinsame Suche nach Lösungen), das Erkennen von hypertensiven Entgleisungen und den sich daraus ableitenden Interventionen (Information an behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin) sowie Patientenedukation (Schulung, Information; s. a. Empfehlung 6-10). Die Schwerpunkte dieser Aufgaben variieren je nach Versorgungsauftrag und individuellem Bedarf der Patient*innen. Zudem werden zukünftig verstärkt klinische Leistungen auch im ambulanten Bereich verfügbar sein bzw. in diesen übergehen. Dabei werden neue Berufsbilder für das bestehende Personal definiert und so neue Kapazitäten und Perspektiven geschaffen.

Neue gesetzliche Regelungen zur Aus-/Fort- und Weiterbildung werden dabei auch zukünftig von Relevanz sein (s.a. Schriften der Fachkommission nach § 53 Pflegeberufegesetz (PflBG) Standardisierte Module zum Erwerb erweiterter Kompetenzen zur Ausübung heilkundlicher Aufgaben – Modellvorhaben nach § 63 SGB V, www.bibb.de/dienst/veroeffentlichungen/de/publication/show/17717). Hierbei werden fakultativ erweiterte Kompetenzen zur Erstausbildung als zusätzliches Ausbildungsangebot erworben, das zum Zwecke der Weiterentwicklung des Pflegeberufes erprobt wird. Zudem gibt es bereits erste Ansätze zur Stärkung der primären Gesundheitsversorgung (Masterstudienprogramm zur Qualifizierung als „Community Health Nurse“ (kurz CHN) – die auch international in Gesundheitszentren bzw. integrierten Versorgungsangeboten verfügbar sind), um eine Lücke bei der hausärztlichen Versorgung insbesondere in ländlichen, aber auch städtischen Regionen zu verhindern. Beispielhaft umgesetzt im Projekt FAMOUS – Fallbezogene Versorgung multimorbider Patient*innen in der Hausarztpraxis durch Advanced Practice Nurses.

Speziell qualifizierte medizinische Fachangestellte, wie Assistent*innen für Hypertonie und Prävention (in zertifizierten Hypertoniezentren), gewinnen zunehmend an Bedeutung. Dabei zielen regionale Modelle auf die Entlastung in der Praxis sowie auf eine verbesserte Versorgung – insbesondere in strukturschwachen Regionen. Daher beziehen die Autor*innen bewusst diese medizinischen Fachangestellten in der Empfehlung mit ein.

Ergänzend verweist die Leitliniengruppe auf die Empfehlungen der Kapitel 5.3 Information und Kommunikation, 5.4 Adhärenz und 5.5 Selbstmanagement. Eine individuelle Unterstützung bei Lebensstilinterventionen ist weiterhin von besonderer Relevanz, auch aus Sicht der Vertretung der Patient*innen (s.a. Kapitel 9.4 Selbsthilfe sowie Kapitel 6.8 Schulung). Voraussetzung für die Erfüllung der beschriebenen Aufgaben ist, dass die Fachkräfte als Mitglied im interdisziplinären Team über individuelle Therapieempfehlungen informiert und nach Wunsch der Betroffenen in die Behandlungsplanung einbezogen werden.

Pflegende Angehörige im Kontext von Patient*innen mit Hypertonie (ohne weitere Komorbidität) können wichtige Akteure der Versorgung sein, werden aber eher im Kontext der Komorbidität gesehen, weshalb der Verweis auf die weiteren NVL als ausreichend eingeschätzt wird (www.leitlinien.de).

Forschungs- bzw. Evaluationsbedarf

Die systematischen Übersichtsarbeiten definieren ergänzenden Forschungsbedarf v.a. für qualitative Studien, die beim Verständnis und der Entwicklung tragfähiger Kooperationskonzepte und Modelle helfen sowie zur Hypothesengenerierung genutzt werden können.

9.3 Apotheker*innen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>9-3 evidenzbasiert</p> <p>Apotheker*innen sollten in die multidisziplinäre Versorgung von Patient*innen mit arterieller Hypertonie eingebunden werden.</p>	<p>↑</p>

Rationale

Es liegt Evidenz moderater bis geringer Qualität für eine prinzipielle Wirksamkeit verschiedener komplexer Interventionen durch Apotheker*innen bei der Versorgung von Menschen mit chronischen Erkrankungen vor – auch im Hinblick auf die Blutdruckwerte (Indirektheit u.a. auf Grund komplexerer Interventionen und größeren Populationen sowie Unklarheiten in den Domänen der Risk of Bias Bewertung) [194–196].

Zu solchen Interventionen gehören beispielsweise die Blutdruck(-zufalls)messung, die Schulung und Beratung (auch zu Blutdruckmessgeräten), die Meldung von beobachteten bzw. wahrscheinlichen schweren Nebenwirkungen und Interaktionen an die behandelnden Ärzt*innen, die Adhärenzförderung sowie das Risikomanagement (z. B. Verdacht auf Fehlgebrauch). Die in der Regel leichte und regelmäßige Erreichbarkeit der Apotheken ermöglicht eine niederschwellige Verfügbarkeit entsprechender Versorgungsangebote.

Um zu gewährleisten, dass diese Interventionen sich in ein therapeutisches Gesamtkonzept einordnen, ist eine angemessene Einbindung und die Etablierung von verlässlichen Kommunikationsstrukturen wichtig, um ein mögliches Schadenspotenzial, das die Leitliniengruppe in einer Verunsicherung von Patient*innen und einer daraus resultierenden möglichen Beeinträchtigung des Arzt-Patienten-Verhältnisses sowie notwendiger Mehrarbeit für die verordnenden Ärzt*innen (insbesondere Hausärzt*innen) sieht, zu verringern. Da insbesondere gute Kommunikationsstrukturen noch nicht überall etabliert sind, spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung basiert auf den in der strukturierten Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten [194–196] und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

Evidenzbeschreibung

Die Evidenz bildet Patient*innen mit chronischen Erkrankungen ab, wobei Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Typ-2-Diabetes im Fokus standen. Patient*innen mit Depressionen als Komorbidität wurden ebenso berichtet. Berichtet wurde primär über Studien aus den USA, dem Vereinigten Königreich, Kanada und Australien.

Sie fasst komplexe Interventionen durch Apotheker*innen zusammen (z. B. Medikationsanalyse, Analyse von Diskrepanzen, Rezept Erinnerung, Medikationsanpassungen gemeinsam mit der Arztpraxis, Schulungen der Patient*innen bzw. Anwendungstraining und Motivation, Begleitung zu Lebensstiländerungen bspw. bei Raucher*innen), wobei anzumerken ist, dass nicht immer alle Komponenten (detailliert) beschrieben wurden. Zudem wurde angegeben, dass Interventionen an die individuellen Bedürfnisse und Reaktionen der Betroffenen angepasst wurden.

Einige Interventionen richteten sich dabei bewusst an Patient*innen mit Komorbidität (Multimorbidität, Polymedikation) bzw. deren Sekundärprävention oder ältere Betroffene sowie im Rahmen von spezialisiertem Risiko- und/oder Medikationsmanagement. Eine der Arbeiten fokussierte zudem auf die Veränderung der Versorgung hin zu Fallmanagement oder verstärkter interdisziplinärer Kooperation.

Blutdruck

Interventionen durch Apotheker*innen reduzierten den Anteil an Patient*innen, die ihre vereinbarten Therapieziele in Bezug auf den Blutdruck nicht erreichten (Intervention vs. Kontrolle: 328/1 000 (95% KI 261; 402) vs. 550/1 000; OR 0,40 (95% KI 0,29; 0,55); n = 18 Studien (n = 4 107 Patient*innen); geringe Evidenzqualität; u.a. auf Grund von Heterogenität (Population und Intervention) zwischen den Studien; mittlere Beobachtungsdauer 7,4 Monate (SD 5,6)) [194]. Zudem konnte der Blutdruck reduziert werden (Intervention vs. Kontrolle: systolisch SMD -5,96 mmHg (95% KI -7,35; -4,57); n = 32 Studien (n = 6 003 Patient*innen; diastolisch SMD -3,50 mmHg (95% KI -5,44;

-1,56); n = 31 Studien (n = 5 939 Patient*innen); starke Heterogenität beschrieben) [194]. Ergänzend s. a. Shared Care Ansätze unter Kapitel 9.2 Pflegekräfte und medizinische Fachangestellte [193].

Adhärenz

Eine geringe Steigerung der korrekten Arzneimittelanwendung sowie Adhärenz (absolute Differenz variierte zwischen 10% und 40%) wurde für etwa 50% der diesen Endpunkt berichtenden Studien mit Interventionen bei Patient*innen mit Multimorbidität angegeben (geringe Evidenzqualität; u.a. Heterogenität, geringe Effektstärke) sowie eine geringe Steigerung gesundheitsbezogenen Verhaltens (Steigerung der körperlichen Aktivität (zusätzliche 18 Minuten Spaziergang pro Woche) bzw. des Kalorienverbrauchs (2 516 kcal pro Woche); moderate Evidenzqualität, Studiendauer über mehrheitlich 6 bis 12 Monate) [196]. Ergänzend s. a. Shared Care Ansätze unter Kapitel 9.2 Pflegekräfte und medizinische Fachangestellte [193].

Gesundheitsbezogenes Verhalten

Gesundheitsfördernde Interventionen in Apotheken führten zu verbessertem gesundheitsbezogenen Verhalten der Teilnehmenden (Intervention vs. Kontrolle: SMD 0,43 (95% KI 0,14; 0,72); n = 10 Studien (n = 2 138 Teilnehmende); moderate Evidenzqualität; u.a. fehlende bzw. nicht mögliche Verblindung, Heterogenität sowie ein Risiko für einen Publikationsbias; mittlere Beobachtungsdauer häufig unklar, teilweise mit 12 Monaten angegeben) [195].

Die Interventionen beinhalteten Techniken in Anlehnung an die motivierende Gesprächsführung und zur Förderung des Selbstmanagements/ -monitorings, die zuvor trainiert wurden sowie Informationsmaterialien für die Betroffenen [195].

Lebensqualität

Zudem wurde eine leicht gesteigerte Lebensqualität durch gesundheitsfördernde Interventionen in Apotheken berichtet (Intervention vs. Kontrolle: SMD 0,29 (95% KI 0,08; 0,50; n = 10 Studien (n = 2 687 Teilnehmende); moderate Evidenzqualität) [195].

Mortalität und Morbidität

Geringe bis keine unterschiedlichen Effekte wurden in Bezug auf die Krankenhauseinweisungen (Intervention vs. Kontrolle: 188/1 000 (95% KI 150; 322) vs. 214/1 000; OR 0,85 (95% KI 0,65; 1,11); n = 14 Studien (n = 3 631 Patient*innen); moderate Evidenzqualität) sowie die Mortalität (Intervention vs. Kontrolle: 111/1 000 (95% KI 81; 150) vs. 137/1 000; OR 0,79 (95% KI 0,56; 1,12); geringe Evidenzqualität) beschrieben [194].

Klinische Ergebnisse für Interventionen bei Patient*innen mit Multimorbidität wurden ebenso mit geringen bis keinen Unterschieden berichtet (standardisierte Effektgrößen: Variation 0,01 bis 0,78; wobei eine geringe Anzahl eine Effektstärke > 0,5 aufwies (v.a. Interventionen zum Risikofaktorenmanagement sowie bei Komorbidität); n = 10 Studien; moderate Evidenzqualität) [196]. Endpunkte zur Mortalität und Morbidität wurden für gesundheitsfördernde Interventionen nicht berichtet [195].

Erwägungen, die die Empfehlung begründen

Apotheken sind im Versorgungsalltag für die Betroffenen in der Regel leicht erreichbar und werden häufig aufgesucht. Zudem stellen sie oft eine regelmäßige Anlaufstelle für die Patient*innen dar, insbesondere auch für die Selbstmedikation. Daraus ergibt sich eine ideale Voraussetzung in der Prävention und in der Langzeitbegleitung, insbesondere im Bereich der Arzneimitteltherapiesicherheit.

Mit dem Gesetz zur Stärkung der Vor-Ort-Apotheken (VOASG) wurde der Anspruch der Patient*innen auf pharmazeutische Dienstleistungen gesetzlich festgeschrieben. Damit wird angestrebt, die Versorgung zu verbessern, insbesondere die Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimitteltherapie.

Bestimmt werden hier in der Regel der Blutdruck, mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen der bekannten Medikation sowie Verdachtsmomente auf Fehlgebrauch. Apotheker*innen beraten u.a. zur Medikation und Messgeräten, schulen Patient*innen und fördern die Adhärenz. Somit sind niederschwellige Angebote zur Gesundheitsförderung sowie pharmazeutische Betreuung in den Vor-Ort-Apotheken verfügbar. Eine Medikationsanalyse bei mehr als fünf Dauermedikamenten ist seit 2022 optionale Regelleistung im Dienstleistungsfonds der deutschen Apotheken. Zahlreiche Apotheker*innen in allen Bundesländern wurden in den postgraduierten Ausbildungscurricula ApoAMTS, ARMIN und ATHINA für Medikationsanalysen qualifiziert.

Die Leitliniengruppe diskutiert dabei Evaluationen zur Medikationsanalyse bei Polymedikation und berichtet über die Erfahrung mit Diskrepanzen zwischen dokumentierter und berichteter bzw. eingenommener Medikation. Zudem werden Erfahrungen zum interprofessionellen Medikationsmanagement und einer gesteigerten Sicherheit der Therapie ausgetauscht, die in allen Bereichen der pharmazeutischen Betreuung (ambulant und stationär) vorhanden sind. Die Identifikation von Patient*innen mit einem besonderen Risiko und die erweiterte Kenntnis zur eingenommenen Medikation zielen auf die Reduktion von Risiken sowie eine gesteigerte Therapieadhärenz. Sichere Therapieentscheidungen sowie eine leitliniengerechte Therapie werden dabei angestrebt. In einer clusterrandomisierten Studie aus dem deutschen Versorgungsalltag konnte bei Patient*innen mit kardiovaskulären Indikationen und Polymedikation die Qualität der Pharmakotherapie durch ein interprofessionelles Medikationsmanagement verbessert werden [197]. Die Kommunikationswege sind dabei vielfältig. Auch die hausärztliche Leitlinie Multimedikation verweist auf die interdisziplinäre Kommunikation und deren Zukunft (Leitliniengruppe Hessen, DEGAM: S3-Leitlinie Multimedikation, Langfassung, AWMF-Registernummer: 053–043. 2. Auflage 2021. Die Leitlinie ist unter www.degam.de/degam-leitlinien-379.html sowie unter www.awmf.org abrufbar).

Forschungs- bzw. Evaluationsbedarf

Die systematischen Übersichtsarbeiten definieren ergänzenden Forschungsbedarf für pharmazeutische Dienstleistungen und gesundheitsfördernde Interventionen in Apotheken. Hervorgehoben werden hierbei die Steigerung der Studienqualität, u.a. durch die Betrachtung/Beschreibung einzelner Komponenten der Interventionen sowie die Berücksichtigung unterschiedlicher Populationen.

9.4 Selbsthilfe

Die Angebote der Selbsthilfe können für bestimmte Gruppen von Patient*innen mit Hypertonie sehr relevant sein. Dazu zählen insbesondere Menschen mit hoher Krankheitslast, Leidensdruck oder krankheitsbedingt belastender persönlicher Situation. Andererseits besteht erfahrungsgemäß bei unkomplizierter Hypertonie oft kein Leidensdruck sowie kein Bedürfnis nach Angeboten der Selbsthilfe. Treten aber Einschränkungen der Lebensqualität, Komorbidität oder der Wunsch/ Interesse zum Austausch mit Betroffenen auf, stellen Selbsthilfeorganisationen und Selbsthilfegruppen wertvolle Angebote zur Verfügung. Wichtig ist im Bedarfsfall, auf diese Angebote auch ärztlicherseits aktiv hinzuweisen.

Bei entsprechenden Selbsthilfe-Angeboten hält die Leitliniengruppe insbesondere die Zuverlässigkeit und Unabhängigkeit für wichtig, die unter anderem durch transparent erkennbare Träger und Finanzierung gefördert wird. Qualifizierte und begleitete Selbsthilfegruppen für Bluthochdruckerkrankte können dabei die Verlässlichkeit und Motivation der Beteiligten fördern

Zur Information und Unterstützung verweist die Leitliniengruppe auf die Kurzinformationen des ÄZQ:

- www.patienten-information.de/kurzinformationen/selbsthilfe
- www.patienten-information.de/kurzinformationen/selbsthilfe-leichte-sprache.

Wichtig erscheint hierbei die Einbindung in die ärztliche Versorgung, um die Betroffenen im Rahmen der Diagnostik und Therapie optimal und kohärent zu begleiten (s.a. Empfehlung 6-1).

9.5 Rehabilitation

Das Neunte Buch Sozialgesetzbuch (SGB IX) definiert die Leistungen zur Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Behinderungen oder von Behinderung bedrohten Menschen nach diesem Buch und den für die Rehabilitationsträger geltenden Leistungsgesetzen.

Als Behinderungen definiert das SGB IX dabei körperliche, seelische, geistige oder Sinnesbeeinträchtigungen, die in Wechselwirkung mit einstellungs- und umweltbedingten Barrieren eine gleichberechtigte Teilhabe an der Gesellschaft mit hoher Wahrscheinlichkeit länger als sechs Monate beeinträchtigen (vgl. [198]).

Ziel ist es, die Selbstbestimmung sowie die volle, wirksame und gleichwertige Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegen zu wirken.

Für die NVL Hypertonie diskutiert die Leitliniengruppe eine Indikation zur Rehabilitation und weist auf den gesetzlichen Anspruch nach SGB IX hin. Aufgrund der hohen Korrelation der Hypertonie-Inzidenz mit Lebensstilfaktoren, wie z. B. Bewegungsarmut, Ernährungsfehlern, falschem Stressmanagement sowie der Wirksamkeit nicht medikamentöser Therapieverfahren (siehe vorherige Kapitel), gibt es für Patient*innen mit der Motivation zur Lebensstiländerung durchaus die Indikation zur Rehabilitation. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe stellt eine therapeutisch gut eingestellte arterielle Hypertonie ohne weitere Komorbidität oder Morbidität nach invasiven Eingriffen keine eigene Indikation zur Rehabilitation dar. Bei Komorbidität verweist sie unter anderem auf die Inhalte der weiteren NVL, wie KHK und Herzinsuffizienz (www.leitlinien.de).

Hervorgehoben wird die nachhaltige Unterstützung von Betroffenen mit Hypertonie in der Langzeitversorgung (u. a. durch Anschlusstermin, Erinnerung, Selbsthilfegruppen etc.).

10 Forschungs- bzw. Evaluationsbedarf

Die Leitliniengruppe sieht in einigen Bereichen der NVL Hypertonie Forschungsbedarf.

Im Rahmen der Erstellung der ersten Version der NVL Hypertonie wurden dabei Themenkomplexe an entsprechender Stelle in den Kapiteln explizit benannt:

- Kapitel 5.4 Adhärenz: für die Frage der adhärenzfördernden Maßnahmen bei Menschen mit Hypertonie, insbesondere mit Bezug auf den deutschen Versorgungskontext
- Kapitel 8.1 Renale Denervation: Register- und/oder Fall-Kontroll-Studien sowie qualitative Studien
- Kapitel 8.2 Barorezeptorstimulation: Register- und/oder Fall-Kontroll-Studien
- Kapitel 9.2 Pflegekräfte und medizinische Fachangestellte: v.a. für qualitative Studien
- Kapitel 9.3 Apotheker*innen: für pharmazeutische Dienstleistungen und gesundheitsfördernde Interventionen in Apotheken unter Berücksichtigung unterschiedlicher Populationen.

Für geplante Aktualisierungen der NVL Hypertonie werden die Mitglieder der Leitliniengruppe um konkrete Forschungsfragen gebeten. Darunter fallen insbesondere Fragen zur Versorgungsforschung – wie die Anwendung der Leitlinieninhalte in der (deutschen) Versorgungspraxis sowie deren Einfluss auf diese.

Die Leitliniengruppe befürwortet daher die Entwicklung von Evaluationsprogrammen der Leitlinienanwendung.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation), modifiziert nach [3,4].....	8
Tabelle 2:	Klassifikation des Praxisblutdruckes ¹ und Definition der Schweregrade der Hypertonie ² (modifiziert nach [9]).....	10
Tabelle 3:	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	13
Tabelle 4:	Messverfahren.....	13
Tabelle 5:	Hinweise für die hypertonespezifische Anamnese und körperliche Untersuchung.....	14
Tabelle 6:	Mögliche klinische Hinweise für eine sekundäre Hypertonie.....	23
Tabelle 7:	Parameter für das Monitoring.....	26
Tabelle 8:	Blutdruckmessung im Monitoring.....	26
Tabelle 9:	Ergebnisse des NICE Evidenzberichts 2019 (Blutdruck, 12 Monate) [28].....	27
Tabelle 10:	NICE Messhäufigkeit in den eingeschlossenen Studien [28].....	28
Tabelle 11:	Analogwerte Blutdruck nach AHA 2017 [29,37] (inkl. ESH/ESC [9], NICE [14]).....	33
Tabelle 12:	Inhalte von Schulungen für Personen mit Hypertonie.....	51
Tabelle 13:	Wirkstoffklassen der ersten Wahl (in alphabetischer Reihenfolge).....	55
Tabelle 14:	Morbidität und Mortalität aus Wright et al. Cochrane 2018 [87] (Intervention (I) vs. Kontrolle).....	58
Tabelle 15:	Primäre Endpunkte aus Chen et al. 2018 [92] (Intervention vs. Kontrolle (K)).....	59
Tabelle 16:	Primäre Endpunkte aus Zhu et al. 2022 [93] (Kalziumkanalblocker vs. andere Antihypertensiva).....	59
Tabelle 17:	Ergebnisse Low-Ceiling-Diuretikavergleiche [89–91].....	61
Tabelle 18:	Fixkombinationen mit Diuretika vs. freier Kombination, Deutschland (NVL Hypertonie 2021).....	63
Tabelle 19:	Weitere Wirkstoffklassen für spezielle Personengruppen.....	66
Tabelle 20:	Effekt auf den Blutdruck (weitere Wirkstoffklassen).....	68
Tabelle 21:	Wirkstoffe der Wahl bei arterieller Hypertonie und Kinderwunsch.....	71
Tabelle 22:	Ausgewählte Notfallmedikamente.....	75
Tabelle 23:	Auswahl potenziell relevanter Arzneimittelwechselwirkungen mit Antihypertonika.....	78
Tabelle 24:	Zusammenfassung der primären Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	80
Tabelle 25:	Mögliche Konstellationen zur Abstimmung oder Überweisung.....	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Algorithmus Diagnostik der Hypertonie.....	12
Abbildung 2:	Algorithmus Monitoring.....	25
Abbildung 3:	Blutdruck-Zielkorridor.....	32
Abbildung 4:	Prozessschritte zur Umsetzung Partizipativer Entscheidungsfindung (modifiziert nach [45]).....	35
Abbildung 5:	Algorithmus medikamentöse Therapie.....	54
Abbildung 6:	Hypertensive Entgleisung/Hypertensiver Notfall.....	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausschrift
ABPM	Ambulante 24h-Blutdruckmessung
ACEI	Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer)
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
aOR	adjustierte Odds Ratio
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
aRRi	adjustierte, imputierte Risk Ratio
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation
AV	Atrioventrikularknoten
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CCD	Kalziumkanalblocker
CHN	Community Health Nurse
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CVE	kardiovaskuläre Ereignisse
CYP	Cytochrome
d	Tag
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DBP	Diastolischer Blutdruck
DDD	definierte Tagesdosen (Defined Daily Doses)
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DHL®	Deutsche Hochdruckliga e. V. (DHL®)
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DNEbM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate als Abschätzung der Kreatinin-Clearance
EHIS	European Health Interview Survey (Europäische Gesundheitsumfrage)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC/ESH	European Society of Cardiology/European Society of Hypertension
g	Gramm

Abkürzung	Ausschrift
GBD	Global Burden of Disease-Study
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
h	Stunde
HbA1c	Hämoglobin A1c
HBPM	Heimblutdruckmessung
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (High-density Lipoprotein); als Differenzierung des Gesamtcholesterins, s.a. LDL
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver Enzyme Levels, Low Platelet Count Syndrome
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HR	Hazard Ratio
I ²	statistisches Heterogenitätsmaß
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat population
KBV	Kassenärztlicher Bundesvereinigung
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDL	Lipoprotein geringer Dichte (Low-density Lipoprotein); als Differenzierung des Gesamtcholesterins, s.a. HDL
m ²	Quadratmeter
m ³	Kubikmeter
mcg	Mikrogramm (µg)
MD	Mittlere Differenz
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MPR	Medication Possession Ratio als Maß für die Adhärenz zur Medikation

Abkürzung	Ausschrift
n	Anzahl
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
OATP	Organo-Anion-Transporter
OR	Odds Ratio
PfIBG	Pflegeberufegesetz
P-gp	P-Glykoprotein
PIM	potenzial ungeeignete Medikation bei Älteren
p-value	P-Wert, statistisches Signifikanzmaß für die Wahrscheinlichkeit
QTc	korrigiertes Intervall zwischen den Q und T im Elektrokardiogramm
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Renale Denervation
RDZ	Renale-Denervations-Zentren
RFB-RD	radiofrequency ablation of the main renal artery, branches, and accessories
RFM-RD	radiofrequency ablation of the main renal artery
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Risk Ratio
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SF-12 oder -36	Kurzform eines Messinstruments zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SGB IX	Sozialgesetzbuch (SGB) Neuntes Buch (IX) – Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Behinderungen
SGB V	Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung
SI	Scheinintervention
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SSAT	standardized stepped-care antihypertensive treatment
TAQPH	Treatment Adherence Questionnaire of Patients with Hypertension
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
US	Ultraschall
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USMRD	ultrasound-based ablation of the main renal artery
VOASG	Gesetz zur Stärkung der Vor-Ort-Apotheken
WHO	World Health Organisation

Abkürzung	Ausschrift
WMD	Gewichtete Mittlere Differenz
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland

Hinweis: Eigennamen von Studien oder einzelne Wirkstoffe wurden nicht ins Abkürzungsverzeichnis aufgenommen (siehe dazu auch in den zitierten Publikationen bzw. Primärpublikationen), ebenso Fachgesellschaften (siehe Impressum)

Konsultationsfassung – gültig bis 23. Januar 2023

Patientenblätter

Die NVL Hypertonie stellt für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen evidenzbasierte Materialien in allgemeinverständlicher Sprache bereit. Diese auf den Empfehlungen der NVL beruhenden Patientenblätter sollen die behandelnden Ärzt*innen in der Beratung der Patient*innen unterstützen und so zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen:

- Was hat Salz mit dem Blutdruck zu tun?
- Warum hilft es, aufs Rauchen zu verzichten?
- Wie trifft man gemeinsame Entscheidungen?
- Was sind die wichtigsten Medikamente?
- Warum ist Bewegung gut für mich?
- Welche Rolle spielen Gewicht, Ernährung und Alkohol?
- Wie kommt es zu Gefäßschäden und Folgeerkrankungen?
- Soll ich an einer Schulung teilnehmen?
- Können mich Telemonitoring oder Blutdruck-Apps unterstützen?
- Was mache ich bei Kinderwunsch und möglicher Schwangerschaft?
- Wie messe ich meinen Blutdruck richtig?
- Was tun, wenn die Medikamente nicht wirken?
- Wie schaffe ich es, an meiner Behandlung dranzubleiben?
- Was tun, wenn der Blutdruck plötzlich viel zu hoch ist?
- Therapieziele

Download zur Konsultationsfassung: www.leitlinien.de/themen/hypertonie/konsultation/patientenblaetter.pdf.

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997; 94(33):A-2154-5.
2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl. Fortbild. Qualitatssich. 2002; 96(Suppl III):3–60.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Version 2.0. 2020 [cited: 2021-03-22]. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
6. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336(7650):924–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie - Leitlinienreport [in Erstellung].
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165516>.
10. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. J Health Monit 2017; 2(1):57–63. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-007.
11. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008–2011: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):795–801. DOI: 10.1007/s00103-013-1669-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703500>.
12. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A, et al. Diagnoseprävalenz der Hypertonie in der vertragsärztlichen Versorgung – aktuelle deutschlandweite Kennzahlen. 2020 (Versorgungsatlas-Bericht; Nr. 20/01) [cited: 2020-03-26]. DOI: 10.20364/VA-20.01. https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/107/VA_20-01_Bericht_Hypertonie_2020-03-03_1.pdf.
13. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2014 (Evidence Synthesis; 121) [cited: 2020-01-14]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269495/pdf/Bookshelf_NBK269495.pdf.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213>.
15. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905>.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management [A] Evidence review for diagnosis. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/a-diagnosis-pdf-6896748206>.
17. Shao Q, Meng L, Tse G, et al. Newly proposed electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in a Chinese population. Ann Noninvasive Electrocardiol 2019; 24(2):e12602. DOI: 10.1111/anec.12602. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30281188>.
18. Jiang X, Quan X, Yang J, et al. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of abnormal hypertensive cardiac phenotypes. J Clin Hypertens (Greenwich) 2019; 21(3):372–8. DOI: 10.1111/jch.13486. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30706989>.
19. Kuhl JT, Nielsen JB, Stisen ZR, et al. Left ventricular hypertrophy identified by cardiac computed tomography and ECG in hypertensive individuals: A population-based study. J Hypertens 2019; 37(4):739–46. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001962. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30817455>.
20. Mahn JJ, Dubey E, Brody A, et al. Test characteristics of electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in asymptomatic emergency department patients with hypertension. Acad Emerg Med 2014; 21(9):996–1002. DOI: 10.1111/acem.12462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269580>.
21. Gosse P, Jan E, Coulon P, et al. ECG detection of left ventricular hypertrophy: The simpler, the better? J Hypertens 2012; 30(5):990–6. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283524961. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441347>.
22. Calderon A, Barrios V, Escobar C, et al. Detection of left ventricular hypertrophy by different electrocardiographic criteria in clinical practice. Findings from the Sara study. Clin Exp Hypertens 2010; 32(3):145–53. DOI: 10.3109/10641960903254455. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504121>.

23. Kelly DM, Rothwell PM. Proteinuria as an independent predictor of stroke: Systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2020; 15(1):29–38. DOI: 10.1177/1747493019895206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31935154>.
24. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: A meta-analysis. *Lancet* 2012; 380(9854):1649–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23013600>.
25. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79(12):1341–52. DOI: 10.1038/ki.2010.536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307840>.
26. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012; 308(22):2349–60. DOI: 10.1001/jama.2012.16817. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111824>.
27. Matsushita K, Ballew SH, Astor BC, et al. Cohort profile: The chronic kidney disease prognosis consortium. *Int J Epidemiol* 2013; 42(6):1660–8. DOI: 10.1093/ije/dys173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243116>.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management [B] Evidence review for monitoring. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/b-monitoring-pdf-6896748207>.
29. Mengden T, Weisser B. Monitoring of Treatment for Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(27-28):473–8. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33734987>.
30. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, et al. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6):CD012675. DOI: 10.1002/14651858.CD012675.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29932455>.
31. Palmer MJ, Machiyama K, Woodd S, et al. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3:CD012675. DOI: 10.1002/14651858.CD012675.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33769555>.
32. Posadzki P, Mastellos N, Ryan R, et al. Automated telephone communication systems for preventive healthcare and management of long-term conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12(12):CD009921. DOI: 10.1002/14651858.CD009921.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27960229>.
33. Jongh de T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, et al. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD007459. DOI: 10.1002/14651858.CD007459.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235644>.
34. Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, et al. Interactive telemedicine: Effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9:CD002098. DOI: 10.1002/14651858.CD002098.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26343551>.
35. Devi R, Singh SJ, Powell J, et al. Internet-based interventions for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(12):CD009386. DOI: 10.1002/14651858.CD009386.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691216>.
36. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(3):CD005182. DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238338>.
37. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.000000000000066. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29133354>.
38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management [D] Evidence review for targets. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/d-targets-pdf-6896748209>.
39. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD004349. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588353>.
40. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(10):CD008277. DOI: 10.1002/14651858.CD008277.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170669>.
41. Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8(8):CD011575. DOI: 10.1002/14651858.CD011575.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28787537>.
42. McGuinness B, Todd S, Passmore P, et al. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD004034. DOI: 10.1002/14651858.CD004034.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821318>.
43. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, et al. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9:CD010315. DOI: 10.1002/14651858.CD010315.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32905623>.
44. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. The Cochrane database of systematic reviews 2020; 12(12):CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33332584>.

45. Bieber C, Gschwendtner K, Müller N, et al. Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) - Patient und Arzt als Team. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2016; 66(5):195–207. DOI: 10.1055/s-0042-105277. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119359>.
46. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4):CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402085>.
47. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. Stand: 18.10.2015. 2015 [cited: 2017-10-17]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>.
48. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, et al. Evidence-based risk communication: A systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161(4):270–80. DOI: 10.7326/M14-0295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25133362>.
49. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Liste der Unterzeichner. 2016 [cited: 2018-02-07]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi-unterzeichner.pdf>.
50. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(11):CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412402>.
51. Ma C, Zhou Y, Zhou W, et al. Evaluation of the effect of motivational interviewing counselling on hypertension care. *Patient education and counseling* 2014; 95(2):231–7. DOI: 10.1016/j.pec.2014.01.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530144>.
52. Adler AJ, Taylor F, Martin N, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(12):CD009217. DOI: 10.1002/14651858.CD009217.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519688>.
53. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4):CD004022. DOI: 10.1002/14651858.CD004022.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28391629>.
54. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(4):CD004937. DOI: 10.1002/14651858.CD004937.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633321>.
55. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020; 12(12):CD004022. DOI: 10.1002/14651858.CD004022.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33314019>.
56. Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2021; 385(12):1067–77. DOI: 10.1056/NEJMoa2105675. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34459569>.
57. Klenow S, Mensink GBM. Natriumzufuhr in Deutschland. *J Health Monit* 2016; 1(2):31–5. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2016-035.
58. Strohm D, Boeing H, Leschik-Bonnet E, et al. Speisesalzzufuhr in Deutschland, gesundheitliche Folgen und resultierende Handlungsempfehlung. *Ernahrungs Umschau* 2016; 63(3):62–70. DOI: 10.4455/eu.2016.012.
59. Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3(3):CD008274. DOI: 10.1002/14651858.CD008274.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934541>.
60. Semlitsch T, Krenn C, Jeitler K, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews* 2021; 2(2):CD008274. DOI: 10.1002/14651858.CD008274.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33555049>.
61. Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monit* 2017; 2(2):21–8. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-025.
62. Finger JD, Mensink GBM, Lange C. Gesundheitsfördernde körperliche Aktivität in der Freizeit bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monit* 2017; 2(2):37–44. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-027.
63. Finger JD, Mensink GBM, Lange C. Arbeitsbezogene körperliche Aktivität bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monit* 2017; 2(2):29–36. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-026.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Steigerung der körperlichen Aktivität. Rapid Report. Auftrag A05/21D. Version 1.0. 2010 (IQWiG-Berichte; 75) [cited: 2019-10-23]. https://iqwig.de/download/A05-21D_Rapid-Report_Nichtmedikamentose_Behandlungsstrategien_bei_Hypertonie_Steigerung_der_koerperlichen_Aktivitaet.pdf.
65. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, et al. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: A systematic review. *J Hypertens* 2012; 30(7):1277–88. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283544669. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573122>.
66. Igarashi Y, Nogami Y. Running to Lower Resting Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med* 2020; 50(3):531–41. DOI: 10.1007/s40279-019-01209-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31677122>.
67. Cao L, Li X, Yan P, et al. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019; 21(7):868–76. DOI: 10.1111/jch.13583. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31169988>.

68. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports Med* 2018; 48(9):2127–42. DOI: 10.1007/s40279-018-0944-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949110>.
69. Lee L-L, Mulvaney CA, Wong YK, et al. Walking for hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews* 2021; 2(2):CD008823. DOI: 10.1002/14651858.CD008823.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33630309>.
70. Loaiza-Betancur AF, Chulvi-Medrano I. Is Low-Intensity Isometric Handgrip Exercise an Efficient Alternative in Lifestyle Blood Pressure Management? A Systematic Review. *Sports Health* 2020; 12(5):470–7. DOI: 10.1177/1941738120943882. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32776866>.
71. Macdonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, et al. Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(10). DOI: 10.1161/JAHA.116.003231. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680663>.
72. Hartley L, Flowers N, Lee MS, et al. Tai chi for primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD010366. DOI: 10.1002/14651858.CD010366.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24715694>.
73. Hartley L, Lee MS, Kwong JS, et al. Qigong for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(6):CD010390. DOI: 10.1002/14651858.CD010390.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26068956>.
74. Hartley L, Dyakova M, Holmes J, et al. Yoga for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(5):CD010072. DOI: 10.1002/14651858.CD010072.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825181>.
75. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3(3):CD009825. DOI: 10.1002/14651858.CD009825.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30864165>.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Spezielle Ernährungsformen ohne primär körperlsgewichts- oder kochsalzreduzierte Intention. Rapid Report. Auftrag A05/021C. Version 1.0. 2011 (IQWiG-Berichte; 93) [cited: 2019-10-23]. https://iqwig.de/download/A05-21C_RR_Spezielle_Ernaehrungsformen_bei_Hypertonie.pdf.
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Rauchverzicht. Rapid Report. Auftrag A05-21G. Version 1.0. 2011 (IQWiG-Berichte; 97) [cited: 2019-10-23]. https://iqwig.de/download/A05-21G-Rapid-Report_Nichtmedikamentoesse_Behandlungsstrategien_bei_Hypertonie_Rauchverzicht.pdf.
78. Zeiher J, Kuntz B, Lange C. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monit* 2017; 2(2):59–65. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-030.
79. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258):1223–49. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33069327>.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Reduktion des Alkoholkonsums. Rapid Report. Auftrag A05-21E. Version 1.0. 2011 (IQWiG-Berichte; 91) [cited: 2019-10-23]. https://iqwig.de/download/A05-21E_Rapid_Report_Reduktion_des_Alkoholkonsums_bei_Hypertonie.pdf.
81. Acin MT, Rueda J-R, Saiz LC, et al. Alcohol intake reduction for controlling hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020(9):CD010022. DOI: 10.1002/14651858.CD010022.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32960976>.
82. Tasnim S, Tang C, Musini VM, et al. Effect of alcohol on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2020(7):CD012787. DOI: 10.1002/14651858.CD012787.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32609894>.
83. Lange C, Manz K, Kuntz RE. Alkoholkonsum bei Erwachsenen in Deutschland: Riskante Trinkmengen. *J Health Monit* 2017; 2(2):66–73. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-031.
84. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management [H] Evidence review for relaxation therapies. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/h-relaxation-therapies-pdf-6896748213>.
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Stressbewältigung. Rapid Report. Auftrag A05-21F. Version 1.0. 2011 (IQWiG-Berichte; 92) [cited: 2019-10-23]. https://iqwig.de/download/A05-21F_Rapid-Report_Nichtmedikamentoesse_Behandlungsstrategien_bei_Hypertonie_Stressbewaeltigung_neu.pdf.
86. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD004804. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106262>.
87. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4(4):CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29667175>.
88. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(8):CD009096. DOI: 10.1002/14651858.CD009096.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25148386>.
89. Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, et al. Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis. *Journal of human hypertension* 2019; 33(11):766–74. DOI: 10.1038/s41371-019-0255-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31595024>.

90. Liang W, Ma H, Cao L, et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: A meta-analysis. *Journal of cellular and molecular medicine* 2017; 21(11):2634–42. DOI: 10.1111/jcmm.13205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631393>.
91. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: Antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)* 2015; 65(5):1041–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733245>.
92. Chen YJ, Li LJ, Tang WL, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11(11):CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480768>.
93. Zhu J, Chen N, Zhou M, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews* 2022; 1(1):CD003654. DOI: 10.1002/14651858.CD003654.pub6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35000192>.
94. Chen N, Zhou M, Yang M, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(8):CD003654. DOI: 10.1002/14651858.CD003654.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687074>.
95. Batterink J, Stabler SN, Tejani AM, et al. Spironolactone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(8):CD008169. DOI: 10.1002/14651858.CD008169.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687095>.
96. Tam TS, Wu MH, Masson SC, et al. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2(2):CD008996. DOI: 10.1002/14651858.CD008996.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245343>.
97. Heran BS, Galm BP, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(8):CD004643. DOI: 10.1002/14651858.CD004643.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895943>.
98. Heran BS, Chen JM, Wang JJ, et al. Blood pressure lowering efficacy of potassium-sparing diuretics (that block the epithelial sodium channel) for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11(11):CD008167. DOI: 10.1002/14651858.CD008167.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152254>.
99. Musini VM, Rezapour P, Wright JM, et al. Blood pressure-lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5):CD003825. DOI: 10.1002/14651858.CD003825.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000442>.
100. Musini VM, Lawrence KA, Fortin PM, et al. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4):CD007066. DOI: 10.1002/14651858.CD007066.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28379619>.
101. Mah GT, Tejani AM, Musini VM. Methyldopa for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD003893. DOI: 10.1002/14651858.CD003893.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821316>.
102. Kandler MR, Mah GT, Tejani AM, et al. Hydralazine for essential hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11):CD004934. DOI: 10.1002/14651858.CD004934.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071816>.
103. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management [G] Evidence review for step 4 treatment. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/g-step-4-treatment-pdf-6896748212>.
104. Garjón J, Saiz LC, Azparren A, et al. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020; 2(2):CD010316. DOI: 10.1002/14651858.CD010316.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32026465>.
105. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management [E] Evidence review for step 1 treatment. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/e-step-1-treatment-pdf-6896748210>.
106. Heran BS, Wong MM, Heran IK, et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4):CD003823. DOI: 10.1002/14651858.CD003823.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843651>.
107. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107561>.
108. Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3(3):CD007451. DOI: 10.1002/14651858.CD007451.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26961574>.
109. Wong GW, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of nonselective beta-blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(2):CD007452. DOI: 10.1002/14651858.CD007452.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585007>.
110. Ghamami N, Chiang SH, Dormuth C, et al. Time course for blood pressure lowering of dihydropyridine calcium channel blockers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(8):CD010052. DOI: 10.1002/14651858.CD010052.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173808>.
111. Musini VM, Nazer M, Bassett K, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(5):CD003824. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24869750>.

112. Wang GM, Li LJ, Tang WL, et al. Renin inhibitors versus angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020; 10(10):CD012569. DOI: 10.1002/14651858.CD012569.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33089502>.
113. Wong GW, Laugerotte A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of dual alpha and beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(8):CD007449. DOI: 10.1002/14651858.CD007449.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26306578>.
114. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12(12):CD007655. DOI: 10.1002/14651858.CD007655.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27997978>.
115. Reeve E, Jordan V, Thompson W, et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020; 6(6):CD012572. DOI: 10.1002/14651858.CD012572.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32519776>.
116. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD003653. DOI: 10.1002/14651858.CD003653.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254026>.
117. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management [C] Evidence review for initiating treatment. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/c-initiating-treatment-pdf-6896748208>.
118. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management [F] Evidence review for step 2 and step 3 treatment. 2019 (NICE Clinical Guideline; 136) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/f-step-2-and-step-3-treatment-pdf-6896748211>.
119. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Medikationskatalog 2021. Hypertonie: Version 1.0. 2021 [cited: 2021-05-11]. <https://www.kbv.de/tools/protecteddownloads/deliver.php?s=download&id=fe4b7bda171687bbac85e228d4c6993>.
120. Di Zhao, Liu H, Dong P. Chronotherapy of Hypertension with Angiotensin Receptor Blockers-A Meta-Analysis of Blood Pressure Measured by Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Randomized Trials. *The American journal of the medical sciences* 2021; 361(1):36–42. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.07.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32948291>.
121. Zhang X-Y, Soufi S, Dormuth C, et al. Time course for blood pressure lowering of beta-blockers with partial agonist activity. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020; 9(9):CD010054. DOI: 10.1002/14651858.CD010054.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32888198>.
122. Luo Y, Ren L, Jiang M, et al. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: A meta-analysis. *Reviews in cardiovascular medicine* 2019; 20(2):91–8. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.02.31814. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31345001>.
123. Xie Z, Zhang J, Wang C, et al. Chronotherapy for morning blood pressure surge in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders* 2021; 21(1):274. DOI: 10.1186/s12872-021-02081-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34088274>.
124. Sun Y, Yu X, Liu J, et al. Effect of bedtime administration of blood-pressure lowering agents on ambulatory blood pressure monitoring results: A meta-analysis. *Cardiology journal* 2016; 23(4):473–81. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27296158>.
125. Zhao P, Xu P, Wan C, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(10):CD004184. DOI: 10.1002/14651858.CD004184.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975743>.
126. Kaur G, Phillips CL, Wong K, et al. Timing of Administration: For Commonly-Prescribed Medicines in Australia. *Pharmaceutics* 2016; 8(2). DOI: 10.3390/pharmaceutics8020013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092523>.
127. Hermida RC. Sleep-time ambulatory blood pressure as a prognostic marker of vascular and other risks and therapeutic target for prevention by hypertension chronotherapy: Rationale and design of the Hygia Project. *Chronobiology international* 2016; 33(7):906–36. DOI: 10.1080/07420528.2016.1181078. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221952>.
128. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study. *Chronobiology international* 2010; 27(8):1629–51. DOI: 10.3109/07420528.2010.510230. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854139>.
129. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 2011; 22(12):2313–21. DOI: 10.1681/ASN.2011040361. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025630>.
130. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58(11):1165–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.043. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884956>.
131. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertension research official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2016; 39(5):277–92. DOI: 10.1038/hr.2015.142. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657008>.
132. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: The Hygia Chronotherapy Trial. *European heart journal* 2020; 41(48):4565–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31641769>.
133. Hermida RC, Ríos MT, Crespo JJ, et al. Treatment-time regimen of hypertension medications significantly affects ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with resistant hypertension. *Chronobiology international* 2013; 30(1-2):192–206. DOI: 10.3109/07420528.2012.701460. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098160>.

134. Si S, Ofori-Asenso R, Briffa T, et al. Long-term persistence and adherence to blood pressure lowering agents among older Australians. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2019; 28(6):788–95. DOI: 10.1002/pds.4742. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30784140>.
135. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS medicine* 2018; 15(6):e1002584. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002584. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29889841>.
136. Schulz M, Krueger K, Schuessel K, et al. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol* 2016; 220:668–76. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.263. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27393848>.
137. Breitscheidel L, Ehlken B, Kostev K, et al. Real-life treatment patterns, compliance, persistence, and medication costs in patients with hypertension in Germany. *Journal of medical economics* 2012; 15(1):155–65. DOI: 10.3111/13696998.2011.635229. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035215>.
138. Ah Y-M, Shin J, Lee J-Y. The association of angiotensin receptor blocker-based combination therapy with persistence and adherence in newly treated, uncomplicated hypertensive patients. *Patient preference and adherence* 2019; 13:241–8. DOI: 10.2147/PPA.S195423. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30774320>.
139. Hsu C-I, Hsiao F-Y, Wu F-LL, et al. Adherence and medication utilisation patterns of fixed-dose and free combination of angiotensin receptor blocker/thiazide diuretics among newly diagnosed hypertensive patients: A population-based cohort study. *International journal of clinical practice* 2015; 69(7):729–37. DOI: 10.1111/ijcp.12591. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395349>.
140. Machnicki G, Ong SH, Chen W, et al. Comparison of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single pill combination and free combination: Adherence, persistence, healthcare utilization and costs. *Current medical research and opinion* 2015; 31(12):2287–96. DOI: 10.1185/03007995.2015.1098598. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397178>.
141. Ho C-T, Tung Y-C, Chou S-H, et al. Clinical outcomes in hypertensive patients treated with a single-pill fixed-dose combination of renin-angiotensin system inhibitor and thiazide diuretic. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 2018; 20(12):1731–8. DOI: 10.1111/jch.13413. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30375168>.
142. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 67(4):379–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.083. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26821625>.
143. Kumar B, Kaur S, Manzoor S, et al. First among equals: A comparative study of the effect of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on recently diagnosed hypertensives. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research* 2015; 8(6):195–8. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01126131/full>.
144. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA internal medicine* 2020; 180(4):542–51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.7454. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32065600>.
145. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: A population-based cohort study. *Annals of internal medicine* 2013; 158(6):447–55. DOI: 10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552325>.
146. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: A retrospective cohort analysis. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)* 2011; 57(4):689–94. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161505. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383313>.
147. Saseen JJ, Ghushchyan V, Nair KV. Comparing clinical effectiveness and drug toxicity with hydrochlorothiazide and chlorthalidone using two potency ratios in a managed care population. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 2015; 17(2):134–40. DOI: 10.1111/jch.12453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25496048>.
148. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH, et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)* 2011; 58(6):1001–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181248. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025372>.
149. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021. 2021 [cited: 2021-06-16]. <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf>.
150. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R. *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021.
151. Heran BS, Wong MM, Heran IK, et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4):CD003822. DOI: 10.1002/14651858.CD003822.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843650>.
152. Wilke T, Weisser B, Predel H-G, et al. Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. *Integrated blood pressure control* 2022; 15:11–21. DOI: 10.2147/IBPC.S336324. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35250308>.
153. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022; 386(19):1781–92. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35363951>.
154. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10(10):CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30277556>.

155. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: Evidence review for interventions for chronic hypertension. London; 2019 (NICE Guideline; 133). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/evidence/a-interventions-for-chronic-hypertension-pdf-6836186126>.
156. Mori D, Kashihara Y, Yoshikado T, et al. Effect of OATP1B1 genotypes on plasma concentrations of endogenous OATP1B1 substrates and drugs, and their association in healthy volunteers. *Drug metabolism and pharmacokinetics* 2019; 34(1):78–86. DOI: 10.1016/j.dmpk.2018.09.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30528195>.
157. Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, et al. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Translational psychiatry* 2021; 11(1):141. DOI: 10.1038/s41398-020-01129-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33627619>.
158. Ågesen FN, Weeke PE, Tfelt-Hansen P, et al. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacology research & perspectives* 2019; 7(4):e00496. DOI: 10.1002/prp2.496. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31338197>.
159. Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, et al. Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics and personalized medicine* 2019; 12:341–59. DOI: 10.2147/PGPM.S230201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31819590>.
160. Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górzyńska M, et al. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *International journal of molecular sciences* 2020; 21(13). DOI: 10.3390/ijms21134709. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32630286>.
161. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther* 2016; 167:132–45. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490717>.
162. Eschmann E, Beeler PE, Schneemann M, et al. Developing strategies for predicting hyperkalemia in potassium-increasing drug-drug interactions. *J Am Med Inform Assoc* 2017; 24(1):60–6. DOI: 10.1093/jamia/ocw050. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27174894>.
163. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function - the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(2):239–43. DOI: 10.1111/j.0306-5251.2004.2188.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15676048>.
164. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(23):2204–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1208799. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121378>.
165. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *Am Fam Physician* 2019; 99(9):558–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31038898>.
166. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, et al. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1):25–31. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00705-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898408>.
167. Fravel MA, Ernst M. Drug Interactions with Antihypertensives. *Curr Hypertens Rep* 2021; 23(3):14. DOI: 10.1007/s11906-021-01131-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33666764>.
168. Azizi M, Daemen J, Lobo MD, et al. 12-Month Results From the Unblinded Phase of the RADIANCE-HTN SOLO Trial of Ultrasound Renal Denervation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13(24):2922–33. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.09.054. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33357531>.
169. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Six-Month Results of Treatment-Blinded Medication Titration for Hypertension Control Following Randomization to Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure in the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Circulation* 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30880441>.
170. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): A multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10137):2335–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29803590>.
171. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): A randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10293):2476–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00788-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34010611>.
172. Fengler K, Rommel K-P, Blazek S, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). *Circulation* 2019; 139(5):590–600. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037654. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586691>.
173. Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, et al. The REDUCE HTN: REINFORCE: Randomized, Sham-Controlled Trial of Bipolar Radiofrequency Renal Denervation for the Treatment of Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13(4):461–70. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.10.061. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32081240>.
174. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: The randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res* 2022; 45(2):221–31. DOI: 10.1038/s41440-021-00754-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34654905>.
175. Peters CD, Mathiassen ON, Vase H, et al. The effect of renal denervation on arterial stiffness, central blood pressure and heart rate variability in treatment resistant essential hypertension: A substudy of a randomized sham-controlled double-blinded trial (the ReSET trial). *Blood Press* 2017; 26(6):366–80. DOI: 10.1080/08037051.2017.1368368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28830251>.
176. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016; 34(8):1639–47. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000977. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27228432>.

177. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): A multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; 395(10234):1444–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32234534>.
178. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): A randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390(10108):2160–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859944>.
179. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): A randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2022; 399(10333):1401–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35390320>.
180. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10137):2346–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29803589>.
181. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2015; 65(4):766–74. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691618>.
182. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: The SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(13):1314–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.037. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835443>.
183. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370(15):1393–401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24678939>.
184. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015; 65(6):1202–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25824248>.
185. Schmieder RE, Ott C, Toennes SW, et al. Phase II randomized sham-controlled study of renal denervation for individuals with uncontrolled hypertension - WAVE IV. *J Hypertens* 2018; 36(3):680–9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001584. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035942>.
186. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: Results from SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(11):1071–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858423>.
187. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: Data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2017; 38(2):93–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28158510>.
188. Pisano A, Iannone LF, Leo A, et al. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 11:CD011499. DOI: 10.1002/14651858.CD011499.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34806762>.
189. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(7):765–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816315>.
190. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Implanting a baroreceptor stimulation device for resistant hypertension. 2015 (Interventional procedures guidance; 533) [cited: 2020-01-14]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg533/resources/implanting-a-baroreceptor-stimulation-device-for-resistant-hypertension-pdf-1899871864647109>.
191. Laurant M, van der Biezen M, Wijers N, et al. Nurses as substitutes for doctors in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7(7):CD001271. DOI: 10.1002/14651858.CD001271.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30011347>.
192. Smith SM, Cousins G, Clyne B, et al. Shared care across the interface between primary and specialty care in management of long term conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2(2):CD004910. DOI: 10.1002/14651858.CD004910.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230899>.
193. Weeks G, George J, Maclure K, et al. Non-medical prescribing versus medical prescribing for acute and chronic disease management in primary and secondary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11(11):CD011227. DOI: 10.1002/14651858.CD011227.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27873322>.
194. Barra M de, Scott CL, Scott NW, et al. Pharmacist services for non-hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9(9):CD013102. DOI: 10.1002/14651858.CD013102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178872>.
195. Steed L, Sohanpal R, Todd A, et al. Community pharmacy interventions for health promotion: Effects on professional practice and health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12(12):CD011207. DOI: 10.1002/14651858.CD011207.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31808563>.
196. Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, et al. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *The Cochrane database of systematic reviews* 2021; 1(1):CD006560. DOI: 10.1002/14651858.CD006560.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33448337>.
197. Köberlein-Neu J, Mennemann H, Hamacher S, et al. Interprofessional Medication Management in Patients With Multiple Morbidities. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(44):741–8. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0741. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890050>.

198. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Neuntes Buch Sozialgesetzbuch vom 23. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3234): Zuletzt geändert durch Art. 7c des Gesetzes vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530). 2016 [cited: 2022-07-04]. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_9_2018/index.html.

Konsultationsfassung – gültig bis 23. Januar 2023