

Thiazide

Inhalt

Thiazide	1
Behandlung der Hypertonie.....	1
Wirkung Thiazide	2
Anwendung Thiazide.....	2
Die UAWs sind dosisabhängig:.....	2
Thiazide als Kombinationspräparate	2
Thiazide und Elektrolytstörungen	3
Thiazide und Herzinsuffizienz	4
Spironolacton.....	4
Kaliumsparende Diuretika.....	5
Kombination Thiazide + Schleifendiuretika	5
Thiazide bei Niereninsuffizienz	5
Thiazide und Calciumstoffwechsel.....	5
Konsequenz aus der HCT-Problematik.....	5
Neueinstellung.....	5
Auf HCT-Kombination gut eingestellte jüngere Patienten	6
auf HCT-Kombination gut eingestellte ältere multimorbide Patienten.....	6

Nach dänischen Registerdaten geht die Langzeiteinnahme von Hydrochlorothiazid mit deutlich erhöhtem dosisabhängigen Risiko von Plattenepithelkarzinomen der Haut und Lippen einher, möglicherweise auch von Basalzellkarzinomen und anderen, selteneren Hauttumoren. Als Schädigungsmechanismus werden die fotosensibilisierenden Effekte von HCT vermutet. Wenn zur Hypertoniebehandlung auf ein anderes Diuretikum gewechselt werden soll, empfiehlt das Arzneitelegamm das deutlich besser dokumentierte und zuverlässiger wirkende Chlortalidon, auch wenn das Hautkrebsrisiko unter Chlortalidon bisher unzureichend untersucht ist.¹

Behandlung der Hypertonie²

Im Kampf gegen kardiovaskuläre Erkrankungen die Blutdrucksenkung entscheidend ist - mit welchen Substanzen sie erreicht wird, ist sekundär. Die Substanzen sind jedoch abhängig von den

¹ https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=512_01&artikel=1810512_01k

² LF 2011 S: 141

Begleiterkrankungen, dem Nebenwirkungsprofil, den Vorlieben des Patienten (Verträglichkeit) sowie dessen Alter individuell auszuwählen

Pharmakotherapie der Hypertonie bei Begleiterkrankungen

Erkrankung	Thiazid	Furosemid	Aldosteron-antagonist	β-Blocker	ACE-Hemmer	Sartan	Ca-Antagonist
Chronisches Herzversagen	(+)	+	+	+	+	+	-
Z.n. Herzinfarkt			+	+	+		+
KHK		+		+	+		+
Diabetes	+			+	+	+	+
Chronische Niereninsuffizienz					+	+	
Z.n. Insult					+		

Wirkung Thiazide

Thiaziddiuretika hemmen den fröhdistalen Na⁺-Cl⁻-Cotransporter und bewirken eine schwächere, aber länger anhaltende Diurese als Schleifendiuretika. Sie verhindern die Ca²⁺- Ausscheidung (wichtig bei Osteoporose) und erweitern Gefäße (über Ca²⁺-aktivierte K⁺- Kanäle, wichtig für Hypertonie).

Anwendung Thiazide

Niedrig beginnen und auf mittlere Dosis steigern

HintergrundINFO: *dadurch geringe Nebenwirkungsrate; höhere Dosierungen bewirken nur wenig Blutdrucksenkung bei erhöhtem Hyperglykämierisiko.*

Die UAWs sind dosisabhängig:

- Hypokaliämie (beobachten, kaliumreiche Kost, erst dann Kombination mit K⁺-Sparern!)
- Harnsäurewerte können steigen, unter mittlerer Dosierung ist die Auslösung eines Gichtanfalls aber selten.

Thiazide als Kombinationspräparate

Bei vielen Patienten führt nur eine Kombinationstherapie zum gewünschten Erfolg. Zahlreiche Kombinationspräparate (bes. mit Hydrochlorothiazid) sind im Handel. Dies reduziert die Anzahl der einzunehmenden Präparate und fördert die Compliance. Allerdings erfordert die antihypertensive Therapie individuelle Dosierung, weshalb in vielen Fällen eine fixe Kombination den Therapieerfolg einschränken kann. Eine Kombination von mehr als 2 Antihypertensiva - obwohl oft praktiziert und auch in überholten Richtlinien zu finden – ist hinsichtlich Compliance sowie exponentiell auftretenden UAWs und Wechselwirkungen grundsätzlich nicht zu empfehlen und bleibt besonders schweren, ansonsten therapieresistenten Fällen nach Abklärung der Therapieresistenz vorbehalten..



Therapeutischer Stufenplan Hypertonie ohne Begleiterkrankungen

RR <140/90 Zielwert mit Patienten festlegen, Lifestyle-Modifikation	
Stufe 1 (RR 140-159 / 90-99) Reevaluierung nach 2 Monaten	Stufe 2 (RR >160 / >100) Reevaluierung nach 1 Monat
Wenn Zielwert nicht erreicht Beginn Pharmakotherapie	
1. Wahl Thiazid-Diuretikum oder ACE-Hemmer, β -Blocker, Ca-Antagonist, Kombinationstherapie	2er-Kombination: Thiazid + ACE-HEMMER (Reserve Sartan) oder Thiazid + β -Blocker (Reserve Ca-Blocker)
Reevaluierung: Ziel nicht erreicht?	
Dosierung optimieren erst dann eventuell weitere Substanzen hinzufügen, Reevaluierung bezüglich primärer Hypertonie, white Coat-Hypertonie Spezialisten konsultieren	

Der Leitfaden 2011 hatte lange vor der aktuellen Diskussion einen klaren Favoriten (S:142)

- „Chlortalidon die in ALLHAT bewährte Substanz mit der besten Nutzendokumentation, steht als in Österreich unter dem weitgehend unbekannten Handelsnamen Hydrosan® als Monosubstanz zur Verfügung.
- Hydrochlorothiazid wird allgemein als gleichwertig eingeschätzt steht allerdings nicht mehr als Monosubstanz, aber in fixer Kombination mit β -Blockern, ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika zur Verfügung, die Präparate tragen dann die Zusatzbezeichnung „compositum“ oder „-HCT“
- Als Monosubstanz werden Xipamid (Aquaphoril®) und Indapamid /(Fludex®) am häufigsten verordnet, sollten wegen der Zugehörigkeit zur Stoffklasse der Sulfonamide mit Allergierisiko, Leber und Nierentoxizität aber als Reservemittel eingestuft werden“

Substanzen	Eliminations-halbwertszeit (h)	Wirkdauer (h)	Mittlere Dosis (mg)
Hydrochlorothiazid*	3-12h	8-12h	12,5-75mg
Chlortalidon Hydrosan®	44-60h	24-72h	25-50mg
Indapamid Fludex®	17h	24h	1,5mg
Xipamid Aquaphoril®	8-12h	24h	10-20mg

*Fixe Kombinationen mit ACE-Hemmern, K-Sparenden Diuretika, Schleifendiuretika, β -Blockern ect .verfügbar

Thiazide und Elektrolytstörungen

Die Prävalenz von Elektrolytstörungen in internistischen Notaufnahmen ist hoch. Häufig sind sie, vor allem bei älteren Patienten, mit der Einnahme von Diuretika assoziiert. Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolyt – Haushaltes sind vor allem im Alter oft Folge komplexer Grunderkrankungen und werden häufig unterschätzt. Die häufigsten Grunderkrankungen der Patienten sind koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. In vielen

Fällen ist das Vorliegen einer Niereninsuffizienz jedoch nicht bekannt. Dies weist darauf hin, dass Elektrolytstörungen als mögliche Nebenwirkung der Medikamenteneinnahme und reduzierter Nierenfunktion auftreten. Insgesamt weist 1/3 aller Intern aufgenommenen Patienten eine Störung des Elektrolythaushaltes auf. Die Hyponatriämie ist die mit ca. 15% am häufigsten aufgetretene Elektrolytstörung^{3 4}. Viele dieser Patienten nehmen regelmäßig Thiazide ein. 2/3 der Patienten mit einer Hyponatriämie sind älter als 60 Jahre.

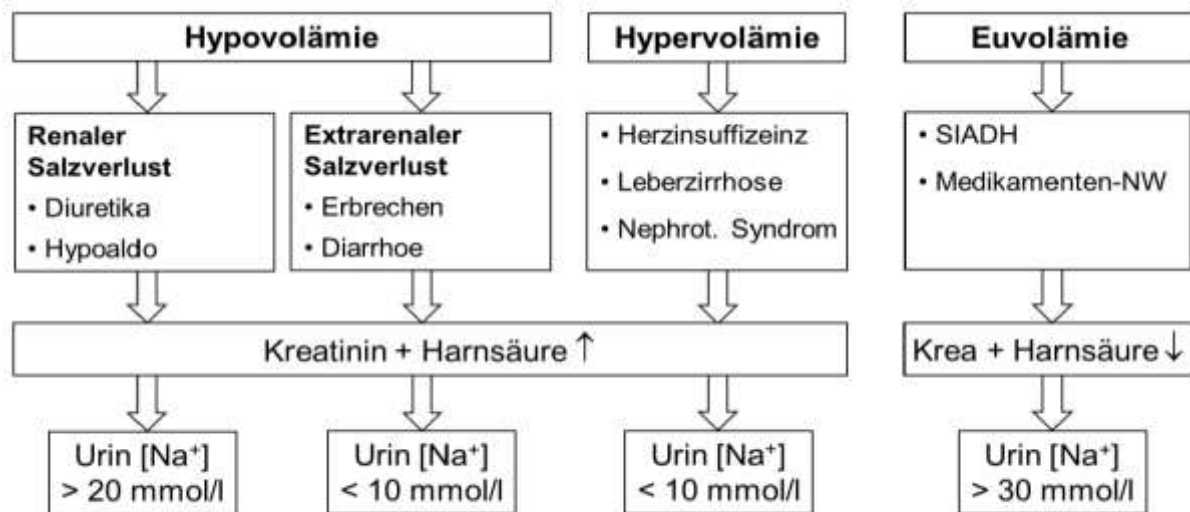


Abbildung 1: Algorithmus Hyponatriämie, Quelle V. Burst

Thiazide und Herzinsuffizienz

Thiazide sind bei Herzinsuffizienz nicht Mittel erster Wahl, haben aber einen Stellenwert bei der Überwindung der Schleifendiuretika-Resistenz. Das Diuretikum der Wahl zur akuten Ödemausschwemmung bei Herzinsuffizienz (Stufe C-D) ist Furosemid, eine Dauertherapie soll vermieden werden!!!

HintergrundINFO: Patienten mit Herzinsuffizienz sollen dazu angehalten werden, ihr Gewicht täglich zu einem festen Zeitpunkt zu messen und bei einem für den Patienten unüblichen, kurzfristigen Gewichtsanstieg (Faustregel: > 1 kg/Nacht, > 2 kg/3 Tage sowie > 2,5 kg/Woche) den behandelnden Arzt zu benachrichtigen. Mit Patienten, die in der Lage sind, selbständig ihre Diuretikadosis anzupassen, können auch individuelle Grenzwerte festgelegt werden.

Spironolacton

Patienten, die trotz ACE-Hemmer und β -blocker symptomatisch sind, soll auch bei eingeschränkter Nierenfunktion oder grenzwertiger Hyperkaliämie zusätzlich Spironolacton 12,5-50 mg/Tag empfohlen werden, Alternative bei Auftreten von Gynäkomastie Eplerenon 25-50 mg/Tag.

HintergrundINFO: Aus Sicht der Autoren der S-3 NVL erfordern geringfügige Anstiege der Serumkaliumspiegel (bis $\leq 5,5$ mmol/l) innerhalb der ersten Wochen der MRA-Therapie keine

³ <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201604/188.pdf>

⁴ Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jorgensen U et al.: Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. Eur J Endocrinol 2015; 173: 71-81

Intervention. Bei Kaliumspiegeln zwischen 5,5 und 5,9 mmol/l ist es ratsam, die Dosis zu halbieren und ab ≥ 6 mmol/l den MRA abzusetzen, ebenso bei Verschlechterung der Nierenfunktion, einer Episode von Diarrhoe oder Dehydration sowie bei Unterbrechung einer Diuretika-Therapie. Ab einem Serumkalium von $< 5,0$ mmol/l kann eine niedrigdosierte MRA-Therapie wieder aufgenommen werden

Kaliumsparende Diuretika

Amilorid, Triamteren erhöhen das Hyperkaliämie-Risiko und sollen bei HV daher nicht eingesetzt werden.

Kombination Thiazide + Schleifendiuretika

Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz eignet sich eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid und Schleifendiuretikum (sequenzielle Nephronblockade). Da diese jedoch zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten führen kann, ist insbesondere die Indikation für eine dauerhafte Nephronblockade streng zu prüfen. Die engmaschige Kontrolle der Elektrolytwerte im Verlauf ist wichtig.

Thiazide bei Niereninsuffizienz

Diuretika können aber zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen, was mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist⁵. Aktuell ist eine DEGAM-Leitlinie in Ausarbeitung, Fertigstellung geplant bis 09/2018. Die NVL Niereninsuffizienz bei DM2 empfiehlt Thiazide zur Hypertoniebehandlung bis zu einem Serumkreatinin von 1,8 mg/dl, bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion Schleifendiuretika⁶

Thiazide und Calciumstoffwechsel

Schleifendiuretika wie Furosemid verursachen Ca-Verlust, Hydrochlorothiazid hingegen „rettet“ Ca+ durch Hemmung der renalen Ausscheidung, Endpunktstudien gibt es nur für HCT, von einem ähnlichen Effekt der anderen Thiazide kann aber ausgegangen werden.⁷

Konsequenz aus der HCT-Problematik

Neueinstellung

- Primär Monotherapie vorzugsweise mit lang wirksamem ACE-Hemmer wie Ramipril beginnen
- Falls Zielwert damit nicht erreicht Kombination mit Hydrosan® zu Beginn 3x wö $\frac{1}{2}$ Dosissteigerung b.B.

⁵ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2018-04.pdf S: 39

⁶ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2015-09-abgelaufen.pdf

⁷ LF 2011 S: 129 (G.W.)

Auf HCT-Kombination gut eingestellte jüngere Patienten

- Auslassversuch HCT durch Verschreibung der reinen Grundsubstanz,
- kurzfristige RR-Kontrolle, bei inakzeptablem RR-Anstieg Beginn Hydrosan®

auf HCT-Kombination gut eingestellte ältere multimorbide Patienten

- mit Patienten oder Angehörigen Problematik besprechen und abwägen ob Risiken einer Umstellung bei guter RR-Einstellung vertretbar.