



Chlortalidon in der Therapie der arteriellen Hypertonie

Dr. med. Annette van de Sandt

Praxis für Kardiologie, Ratingen

Honorarvorträge für

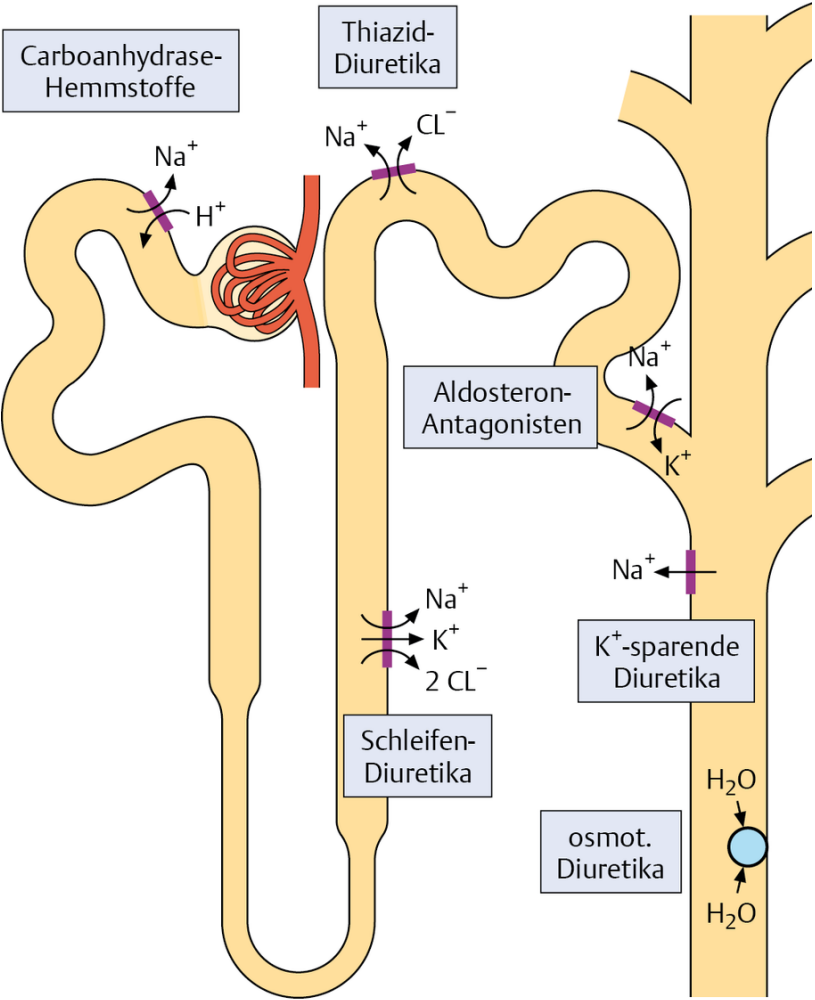
Astra Zeneca, Amgen, Pfizer, BMS, Novartis etc.

Übersicht der Thiazid- und Thiazid-ähnlichen Diuretika

Leitlinienempfehlungen zur Hypertonie-Therapie

Chlortalidon und kardiovaskuläre Erkrankungen - Studienlage

Diuretika gehören zu den ältesten Medikamenten in der Bluthochdrucktherapie



	N A ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Wirkungseintritt	Wirkungsdauer	Max. Diurese
Osmotische Diuretika	↓	-	↓	↗	i.v. rasch	kurz	30- 40% der GFR
CA-Hemmer	↑	↑	↓	↑↑↑	p.o. 60-90 min i.v.: 2-5 min	8-12 h 4-5 h	2-5% der GFR
Thiaziddiuretika	↑↑	↑	↑↑	↑	p.o. 1-2h	12- 24h	10-15% der GFR
Schleifendiuretika	↑↑	↑	↑↑	↗	p.o. 30 min	3-6h 3-6h	30- 40% der GFR
Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren)	↑↑	↓	↑↑	↑	i.v. 2-5 min p.o. 1-2h	12- 24h	2-4% der GFR
Aldosteronantagonisten (u.a. Spironolacton)	↑↑	↓	↑↑	↑	p.o. 24-48 h	Bis zu 4d	2-3 % der GFR

Vergleich der Thiazid- und Thiazid-ähnlichen Diuretika

Wirkstoffe:

Thiazide: Hydrochlorothiazid (HCT)

Thiazid-ähnliche Diuretika: Chlortalidon, Xipamid, Indapamid

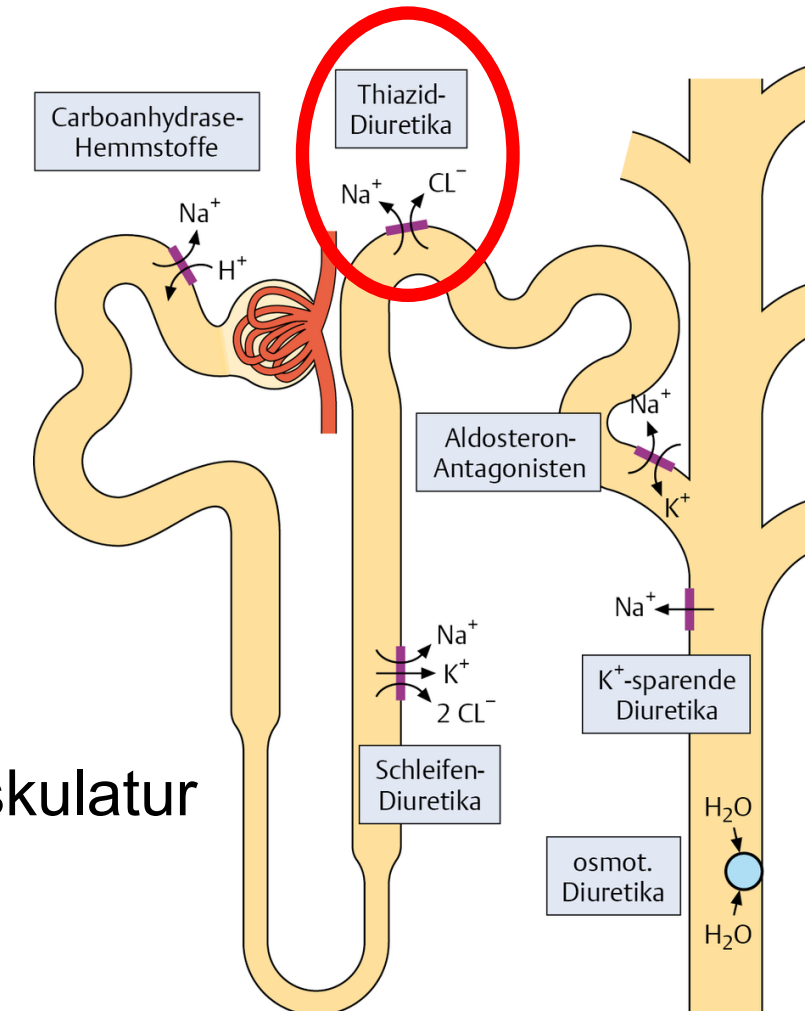
Wirkmechanismus:

1. Diuretische (entwässernde) Wirkung

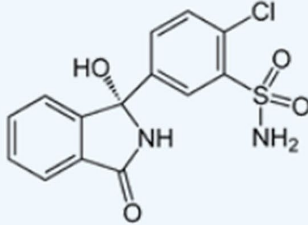
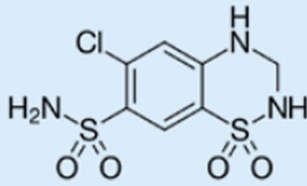
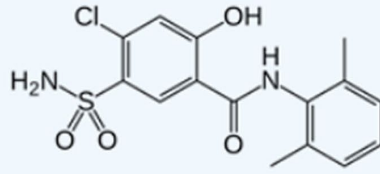
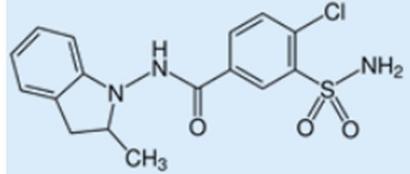
dosisabh. Effekt in den ersten 1-3 Tagen

2. Vasodilatierende (gefäßerweiternde) Wirkung

- verminderte Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur
- auf Noradrenalin und Angiotensin
- bereits in niedriger Dosierung
- wird bei Dosiserhöhung nicht proportional erhöht



Vergleich der Thiazid- und Thiazid-ähnlichen Diuretika

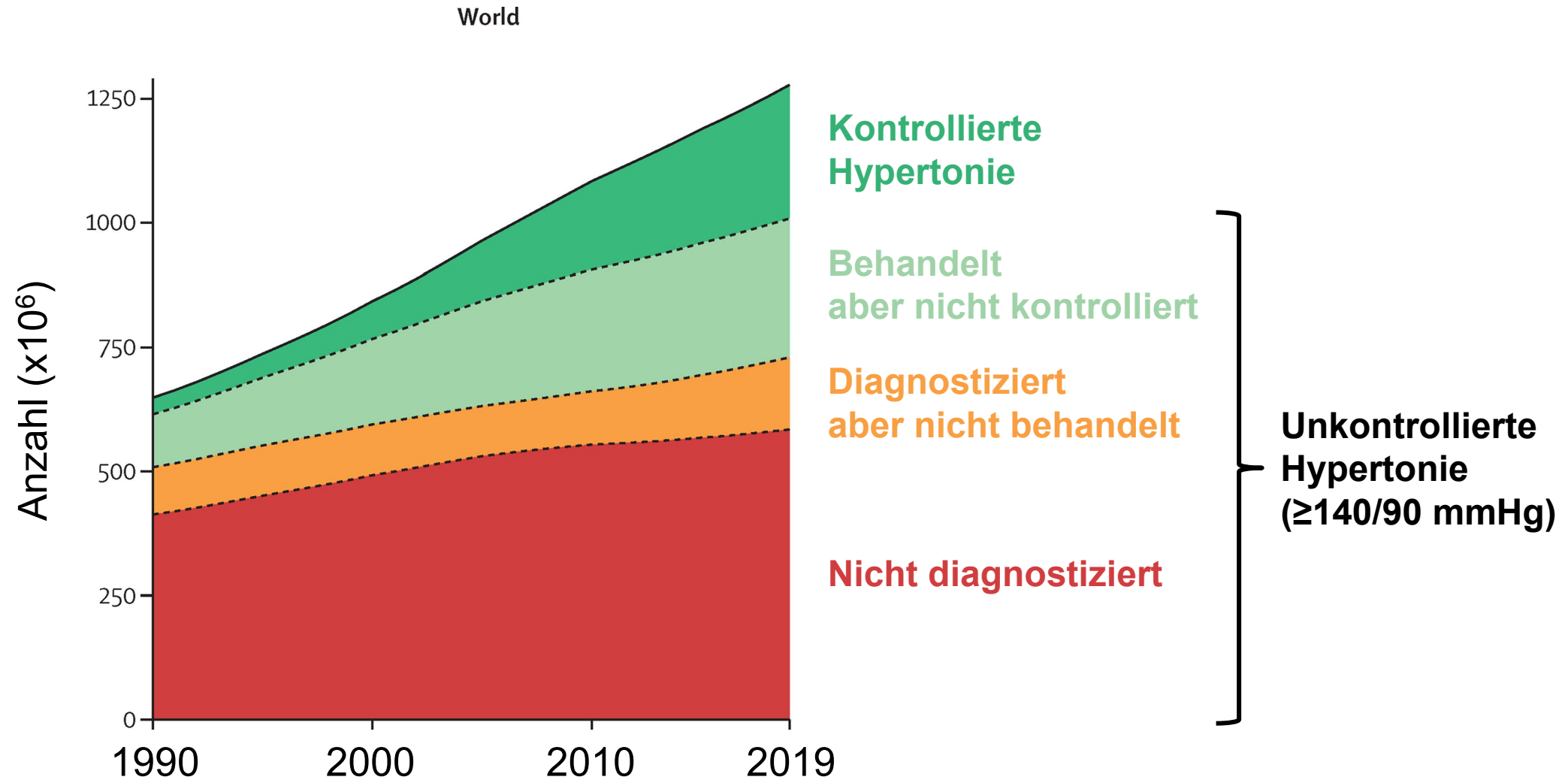
Wirkstoffe	Chlortalidon (CTN) seit 1959	Hydrochlorothiazid (HCT) seit 1958	Xipamid seit 1969	Indapamid seit 2001
Tagesdosis ¹¹	12,5-50 mg	12,5-50 mg	10-20 mg	2,5 mg
Strukturformel				
Halbwertszeit ¹¹	40–60 Stunden	6–8 Stunden	5-8 Stunden	14-15 Stunden
Zeit bis zur max. Plasmakonzentration ¹¹	8-12 Stunden	2-5 Stunden	Nach 1 Stunden	Nach 12 Stunden
Leitlinienempfehlung ⁶	ja, IA	Nicht namentlich erwähnt	Nicht namentlich erwähnt	ja, IA
Verträglichkeit ³	Ähnlich wie HCT	Ähnlich wie CTN, aber Hautkrebsrisiko 	Kann auch bei Nieren- insuffizienz gegeben werden	Fettstoffwechsel-neutral Kohlenhydratstoffwechsel- neutral

Übersicht der Thiazid- und Thiazid-ähnlichen Diuretika

Leitlinienempfehlungen zur Hypertonie-Therapie

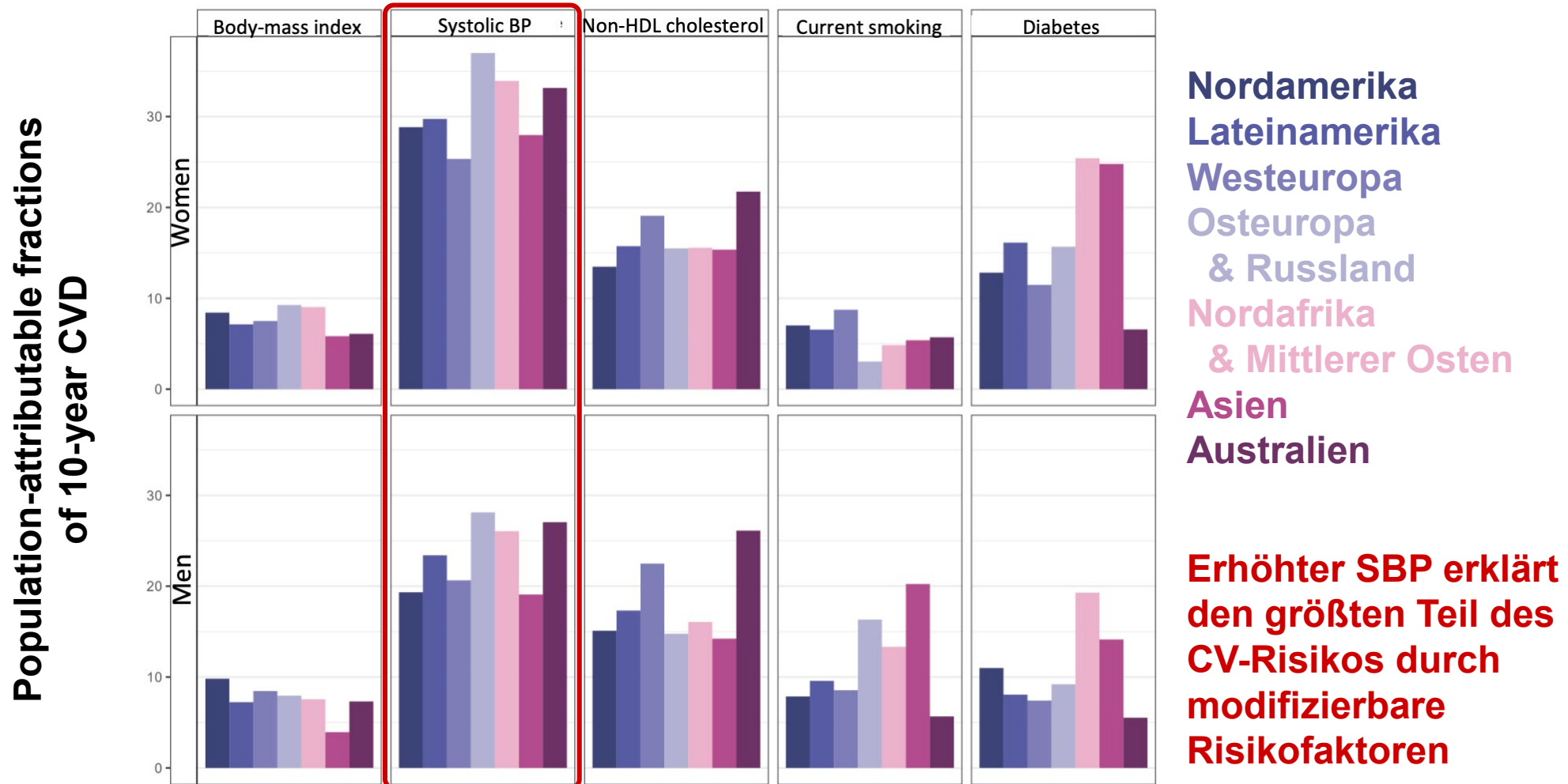
Chlortalidon und kardiovaskuläre Erkrankungen - Studienlage

Prävalenz der arteriellen Hypertonie



Einfluss **modifizierbarer** CV-Risikofaktoren auf das 10-Jahresrisiko

IPD von 1.518.028 Patienten (54% Frauen, Alter 54,4 Jahre) aus 112 Studien



**Therapie der arteriellen
Hypertonie –**

**Vergleich der
Leitlinienempfehlungen**

**Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)
2023 (DEGAM)**

**Aktualisierte Leitlinien der Europäischen
Gesellschaft für Hypertonie (ESH) 2023**

**Leitlinie der Europäischen Gesellschaft
für Kardiologie (ESC) 2024**

Drei Leitlinienempfehlungen in der Blutdrucktherapie

1. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) 2023 (DEGAM):

- ❖ lehnt sich stark an die gemeinsame Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) und Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2018 an

2. Aktualisierte Leitlinien der ESH 2023

3. Leitlinien der ESC 2024

In vielen Punkten sind sich die drei Empfehlungen einig, in zentralen jedoch auch nicht.

Offensichtlichster Unterschied zwischen den Leitlinien ist die **Definition der Hypertonie**.
Für alle Leitlinien gilt:

Arterielle Hypertonie ab $\geq 140/90$ mmHg

ESC 2024: Neue Klassifikation der Hypertonie

Nicht erhöhter Blutdruck	Erhöhter Blutdruck	Hypertonie
BP-Praxismessung SBP < 120 mmHg und DBP < 70 mmHg	BP-Praxismessung SBP 120–139 mmHg oder DBP 70–89 mmHg	BP-Praxismessung SBP ≥ 140 mmHg oder DBP ≥ 90 mmHg
HBPM SBP < 120 mmHg und DBP < 70 mmHg	HBPM SBP 120–134 mmHg oder DBP 70–84 mmHg	HBPM SBP ≥ 135 mmHg oder DBP ≥ 85 mmHg



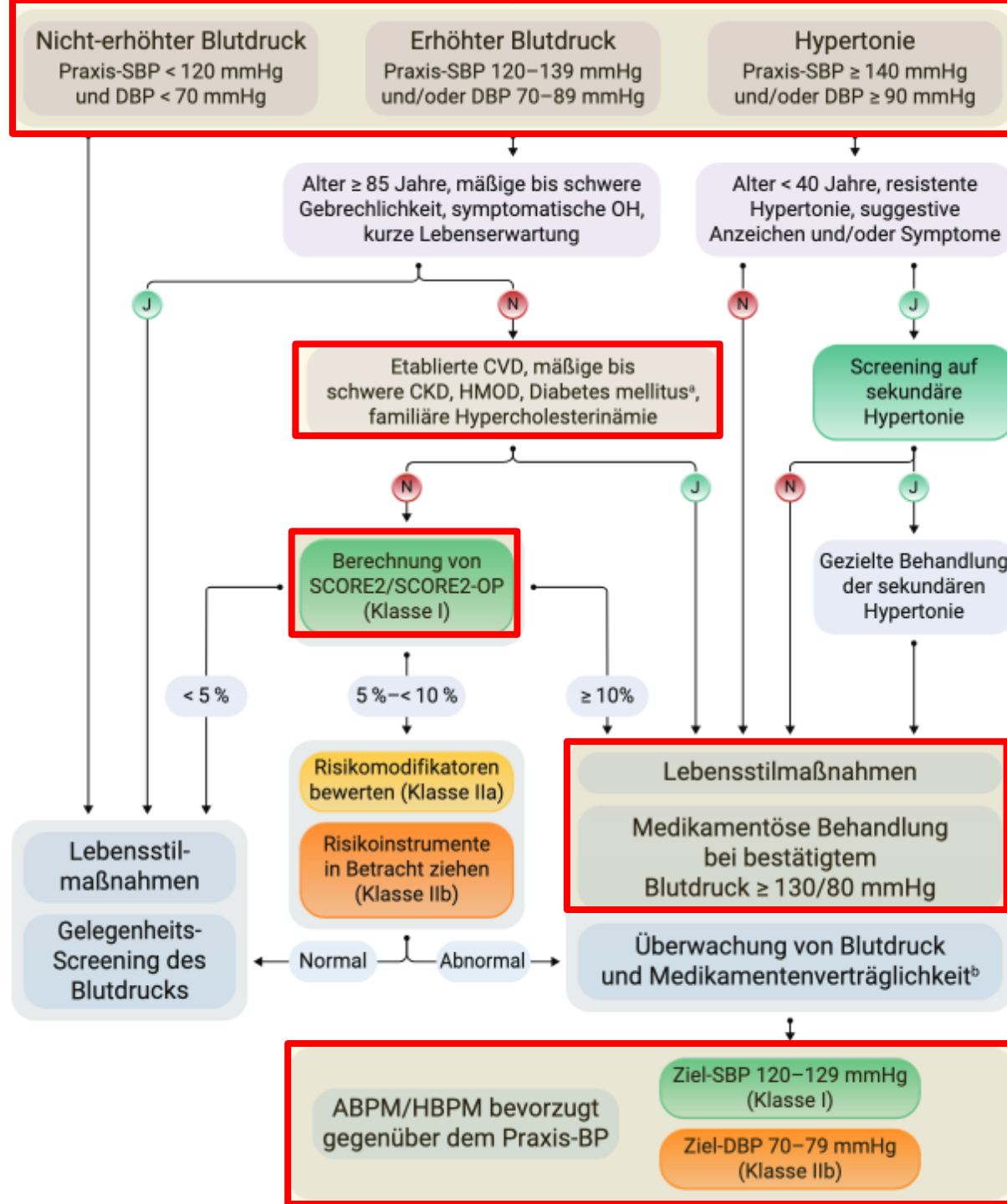
**Hohes oder sehr hohes
CV-Risiko & BP >130/80 mmHg:**

**CV-Risiko ist hoch genug
für direkte Therapie**

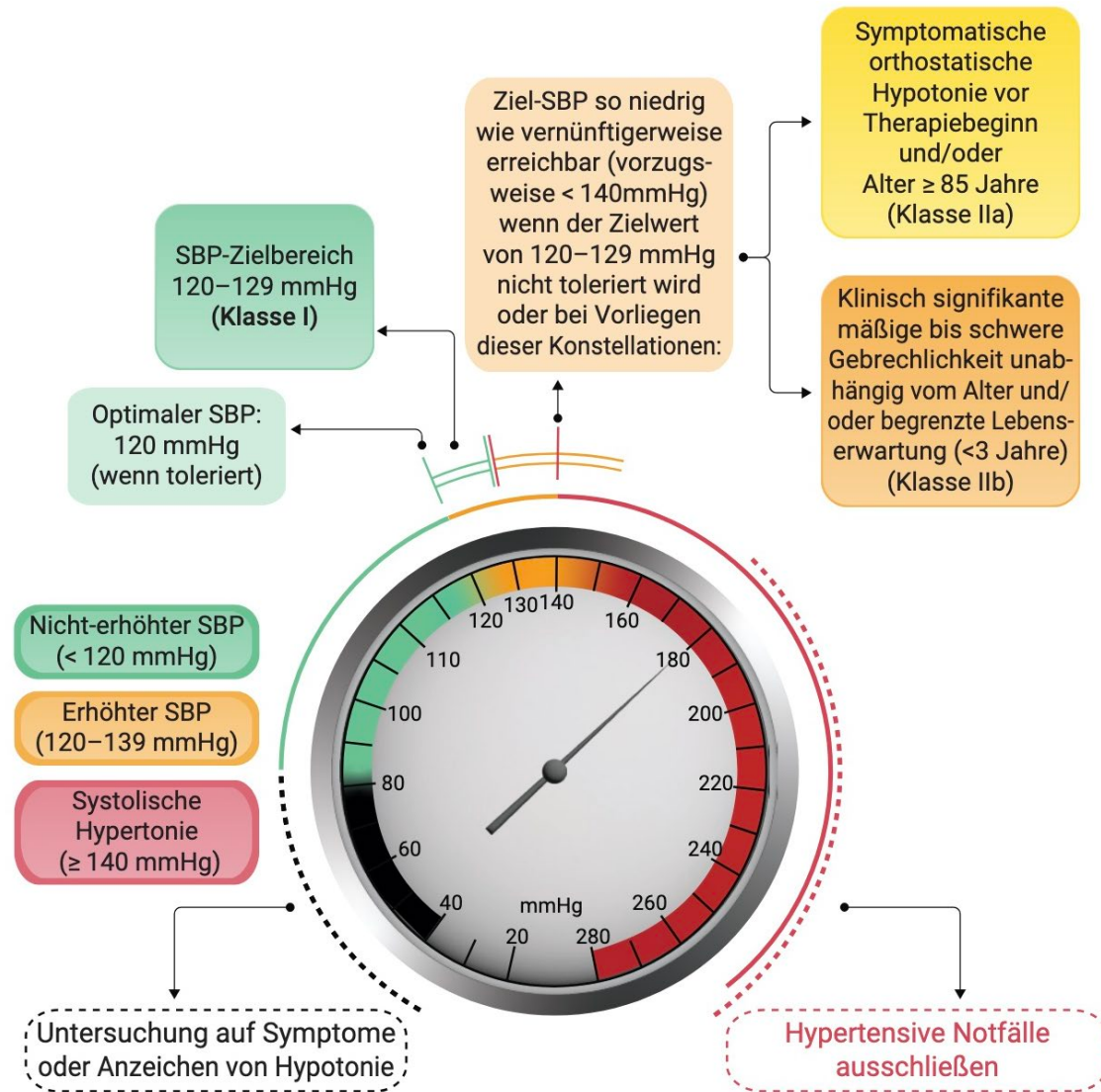


**nach 3
Monaten**

ESC betont Risiko- basierten Ansatz im Hypertonie- management



Zielwerte der Therapie gemäß ESC 2024



SBP = systolischer Blutdruck.

Neuerungen:

- **Gebrechlichkeit** anstelle von **Alter** (Clinical Frailty Score)
- ALARA: **as low as reasonably achievable** & if tolerated

Therapie der arteriellen Hypertonie – Vergleich der Leitlinienempfehlungen

	NVL	ESH	ESC
Zielwert (alles Praxismessungen)	<140/90 mmHg als generelle Regel, aber Zielkorridormodell 120/70-160/90 mmHg abhängig von Risiko und Verträglichkeit	<140/80 mmHg ab 65 Jahren, <130/80 mmHg bei Jüngeren sowie fakultativ ab 65 Jahren	<130/80 mmHg für alle, sofern vertragen

■ ■ ■

Pharmakologische Therapie gemäß ESC 2024

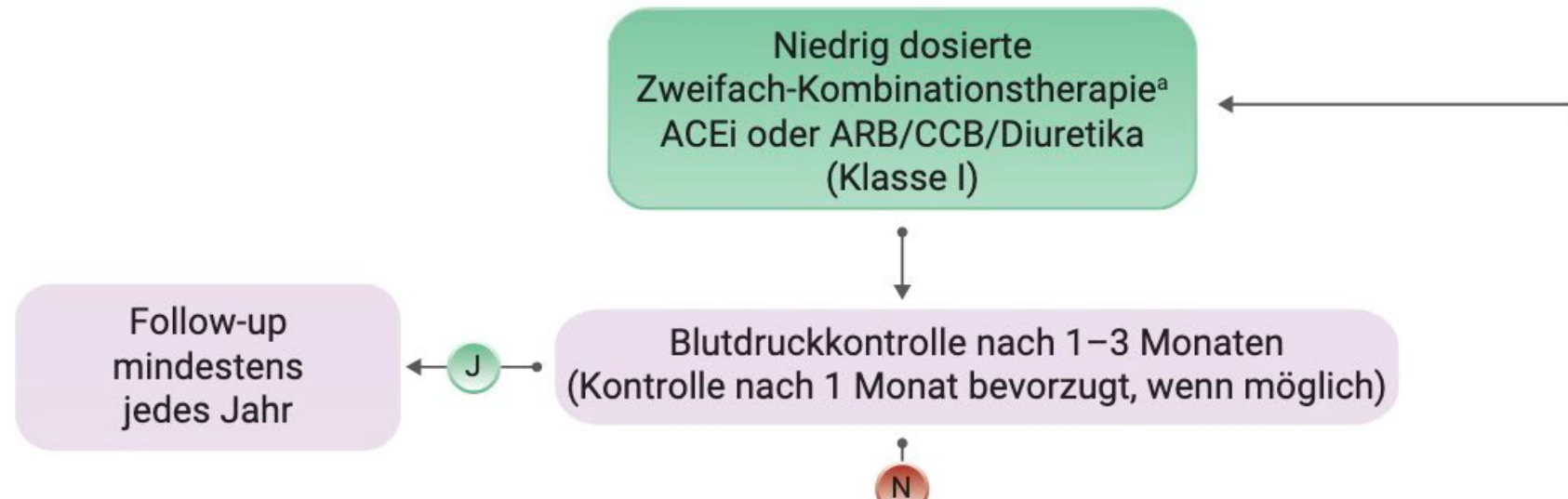
Empfehlungen für die pharmakologische Behandlung der Hypertonie

Empfehlungen	Klasse	Evidenz-grad
Von allen blutdrucksenkenden Medikamenten haben ACE-Hemmer, ARB, Dihydropyridin-CCB und Diuretika (Thiazide und Thiazid-artige Medikamente wie Chlorthalidon und Indapamid) die wirksamste Senkung des Blutdrucks und Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt und werden daher als Erstlinienbehandlung zur Senkung des Blutdrucks empfohlen.	I	A

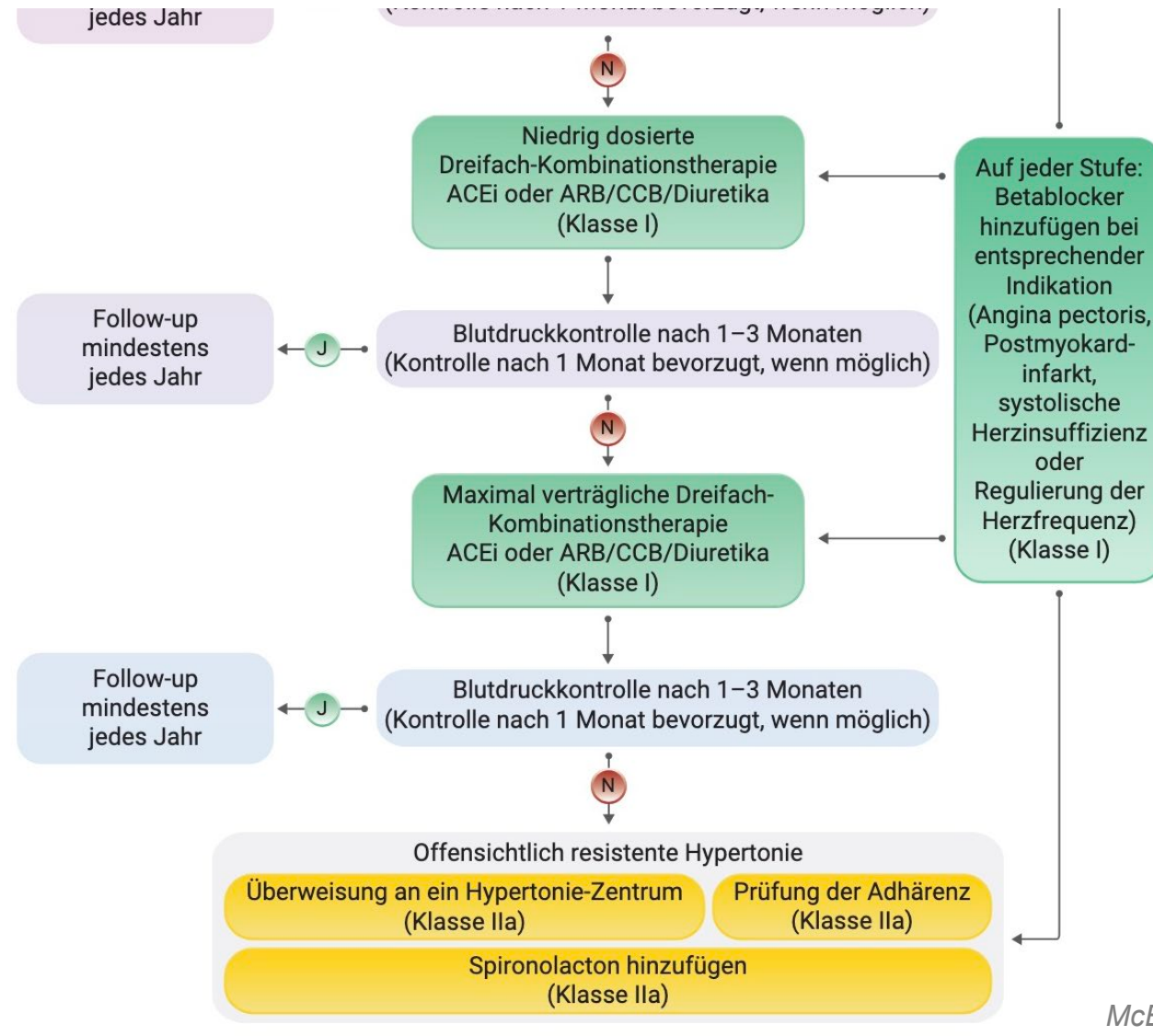
Pharmakologische Therapie nach ESC 2024 (I)

^a Initiale Monotherapie bevorzugt

- Erhöhter Blutdruck (120/70–139/89 mmHg)
- Mäßige bis schwere Gebrechlichkeit
- Symptomatische orthostatische Hypotonie
- Alter ≥ 85 Jahre

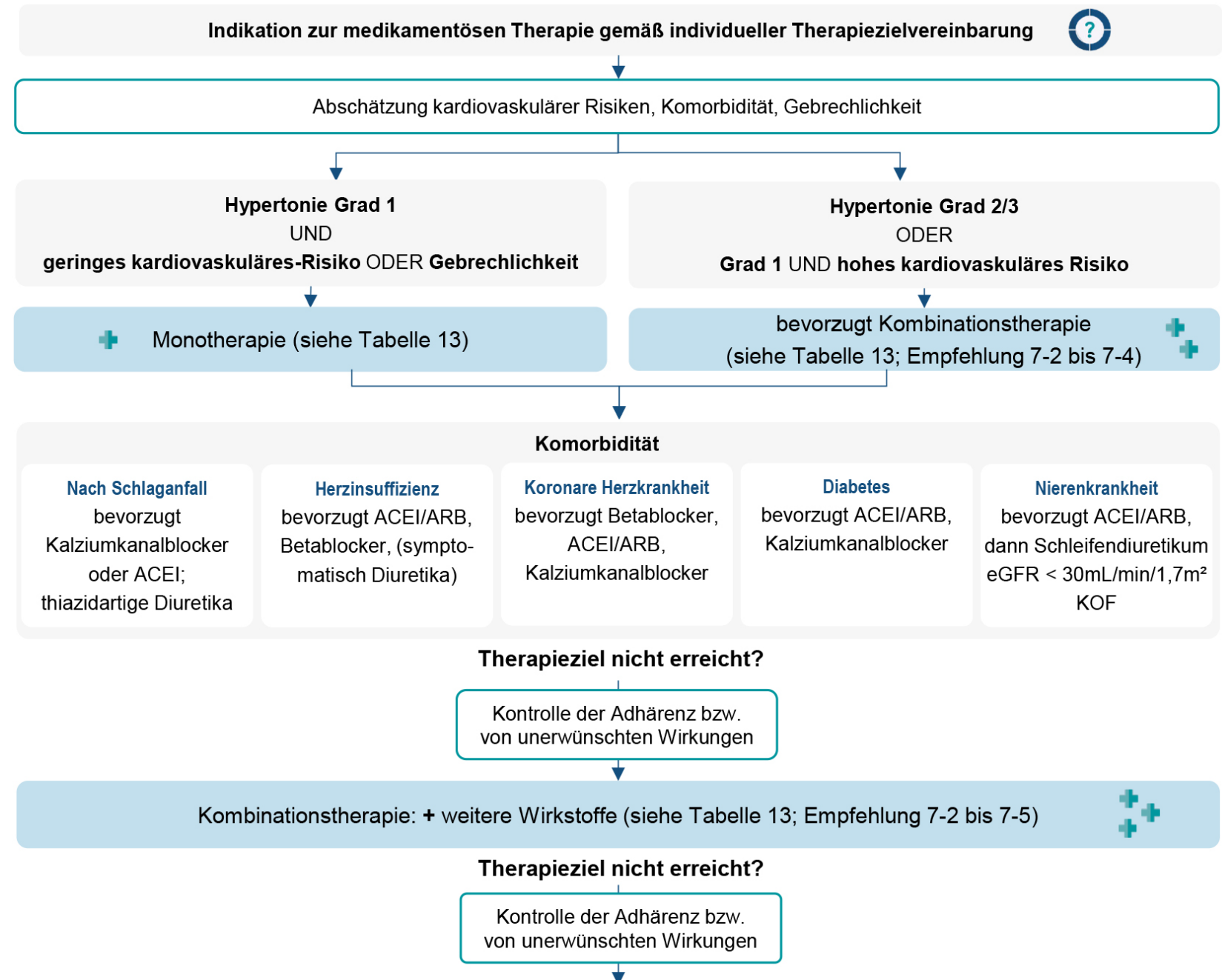


Pharmakologische Therapie nach ESC 2024 (II)



Pharmakologische Therapie

gemäß NVL 2023



Pharmakologische Therapie

gemäß NVL 2023

Wirkstoffklasse	Kommentar	Häufige UAW
Angiotensin-Konversionsenzymhemmer (ACE-Hemmer, ACEI)/ Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)	• ARB bessere Verträglichkeit als ACEI in Bezug auf unerwünschte Wirkungen wie Husten • beide Wirkstoffklassen erste Wahl auch bei Komorbidität Diabetes/metabolischem Syndrom und chronischer Herzinsuffizienz • teratogen, kein Einsatz bei (geplanter) Schwangerschaft	• Hyperkaliämie, Angioödem • Reizhusten (insbesondere ACEI)
Kalziumkanalblocker	• gute Verträglichkeit, aber schlechtere Datenlage insgesamt (gute Datenlage für Schlaganfall) • beste Alternative oder Kombination zu ARB/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	• gute Wirksamkeit • Chlortalidon und Indapamid sind stärker und länger wirksam als Hydrochlorothiazid in niedriger Dosierung (bis 25 mg/d)	Pot. NW/Risiken beachten: • Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (v. a. K und Na) • Adhärenzproblematik durch Diurese • Erhöhung der Blutglukose, der Triglyceride und des Diabetesrisikos • Photosensibilisierung mit erhöhtem Risiko für weißen Hautkrebs

■ ■ ■

Übersicht der Thiazid- und Thiazid-ähnlichen Diuretika

Leitlinienempfehlungen zur Hypertonie-Therapie

Chlortalidon und kardiovaskuläre Erkrankungen - Studienlage

Studien zu Chlortalidon in der Bluthochdrucktherapie

1982

HDFP

(Hypertension Detection and Follow-up Program)

n = 10.940

1982

MRFIT

(Multiple Risk Factor Intervention Trial)

n = 12.866

1991

SHEP

(Systolic Hypertension in the Elderly Program)

n = 4.736

2002

ALLHAT

(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

n = 42.418

ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial

Design:

prospektiv, randomisiert, doppelblind

Kollektiv:

42.418 Pat., > 55 Jahre,
Hypertonie Grad 1 oder 2 und
mind. 1 Risikofaktor

Ziel:

Blutdruckwert < 140/90 mmHg

Behandlung: (4 Gruppen)

- mit **Chlortalidon** (12,5 - 25mg)
15.255 Patienten
- mit **Amlodipin** (2,5 - 10mg)
9.048 Patienten
- mit **Lisinopril** (10 - 40mg)
9.054 Patienten
- mit **Doxazosin** (2 - 8mg)
9.061 Patienten

Zusatzmedikation:

2. Stufe: Atenolol, Clonidin, Reserpin
3. Stufe: Hydralazin

Beobachtungszeit:

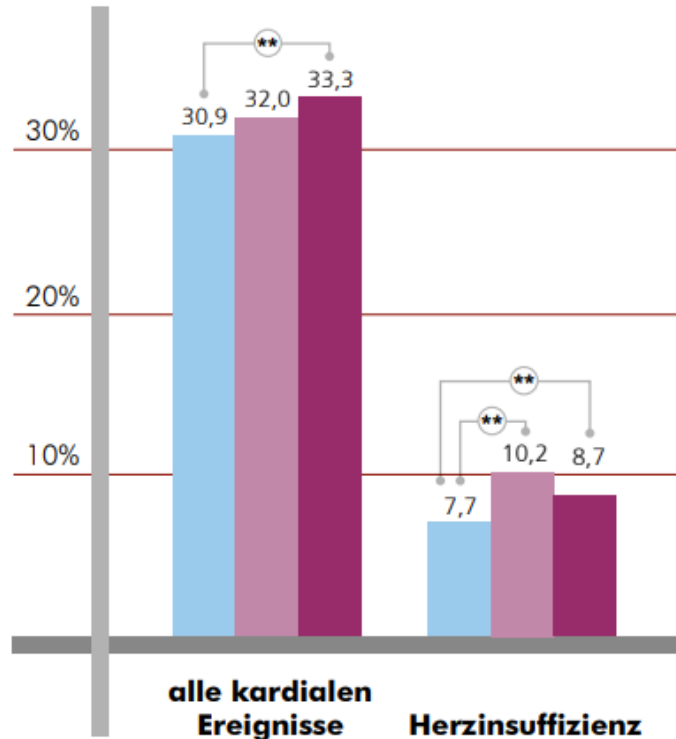
5 Jahre

In der 4. Gruppe wurde mit dem Alphablocker Doxazosin (blockiert selektiv α_1 -Rezeptoren) behandelt. Dieser Arm wurde jedoch wegen höherer Ereignisrate (Herzinsuffizienz, Schlaganfälle) vorzeitig abgebrochen.

ALLHAT: Antihypertensive an Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial

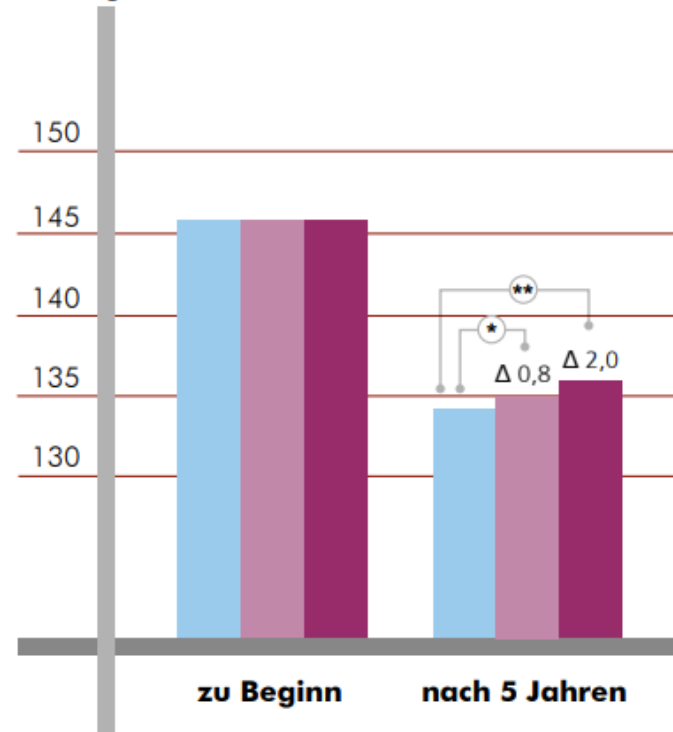
Reduktion der Endpunkte

Häufigkeit der Endpunkte in %



Reduktion systolischer Bluthochdruck

mmHg



Behandlungsgruppen

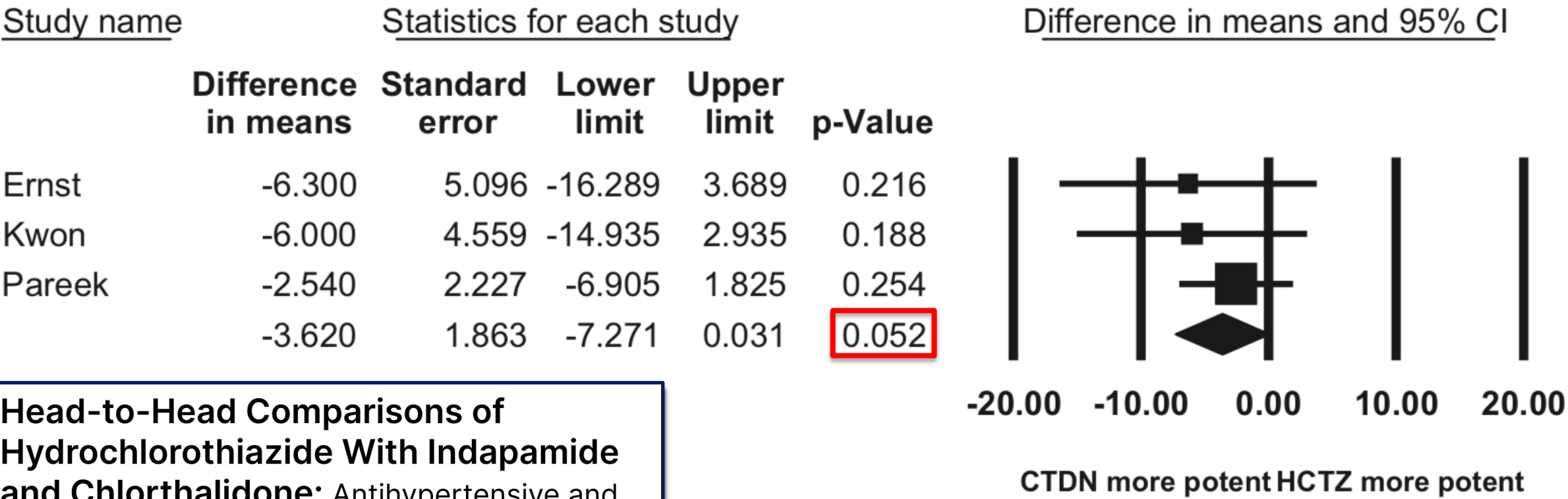
Chlortalidon Amlodipin Lisinopril * p < 0,05; ** p < 0,001

Fazit

- Im direkten Vergleich kam es unter der Therapie mit Chlortalidon seltener zu kardiovaskulären Endpunkten
- Besonders deutlich sind die Vorteile von CTN hinsichtlich der Reduktion aller kardiovaskulären Ereignisse und der Vermeidung der Herzinsuffizienz.
- Auch die systolische Blutdrucksenkung war nach 5 Jahren bei Chlortalidon am besten.

→ Das bedeutet: Chlortalidon ist Amlodipin und Lisinopril überlegen

Stärkere Blutdrucksenkung durch Chlortalidon versus HCT



Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects

Metaanalyse DINEVA 2019:

Comparative efficacy and safety of chlortalidone and hydrochlorothiazide

Qualitative Analyse

9 Vergleichsstudien mit insgesamt 1.100 Patienten

Quantitative Auswertung

7 randomisierte placebokontrollierte Vergleichsstudien

3 Studien

Vergleich CTN und HCT in Kombinationstherapie

4 Studien

Vergleich CTN und HCT in Monotherapie

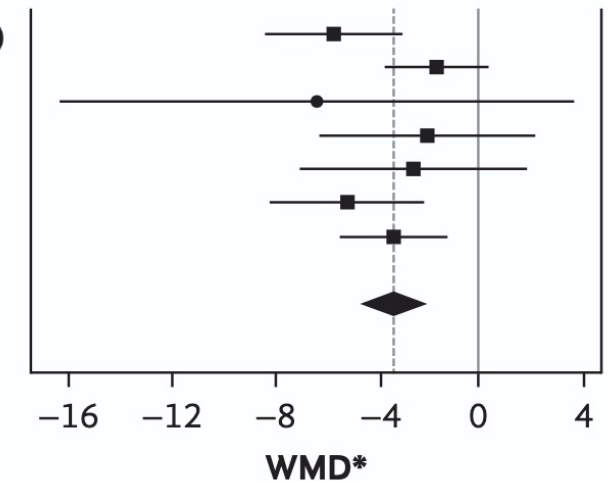
Dosierung

- mit **Hydrochlorothiazid (HCT)** (12,5-50 mg)
- mit **Chlortalidon (CTN)** (6,25-25 mg)

Studie	WMD*	Gewicht (%)
Bakris et al. (2012)	-5,60 (-8,30 bis -2,90)	16,12
Dorsch et al. (2011)	-1,62 (-3,60 bis 0,36)	29,98
Ernst et al. (2006)	-6,30 (-16,29 bis 3,69)	1,18
Kwon et al. (2013)	-2,00 (-6,13 bis 2,13)	6,89
Pareek et al. (2009)	-2,54 (-6,91 bis 1,83)	6,16
Pareek et al. (2016)	-5,12 (-8,15 bis -2,08)	12,76
Saseen et al. (2014)	-3,16 (-5,25 bis -1,07)	26,91
Gesamt	-3,26 (-4,58 bis -1,94)	100

Q = 7,79; p = 0,25; I² = 23 %

*gewichtete mittlere Differenz (95%-KI)

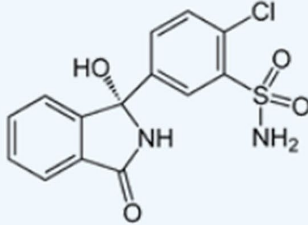
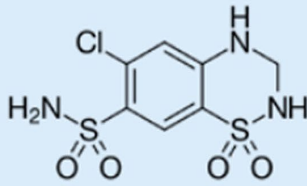
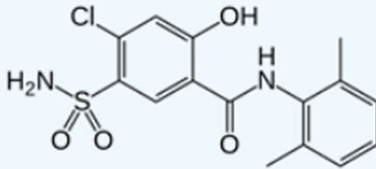
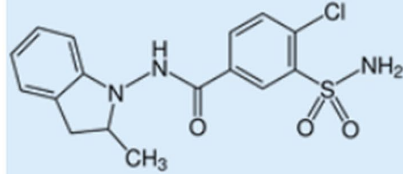


Ergebnisse der DINEVA-Metaanalyse:

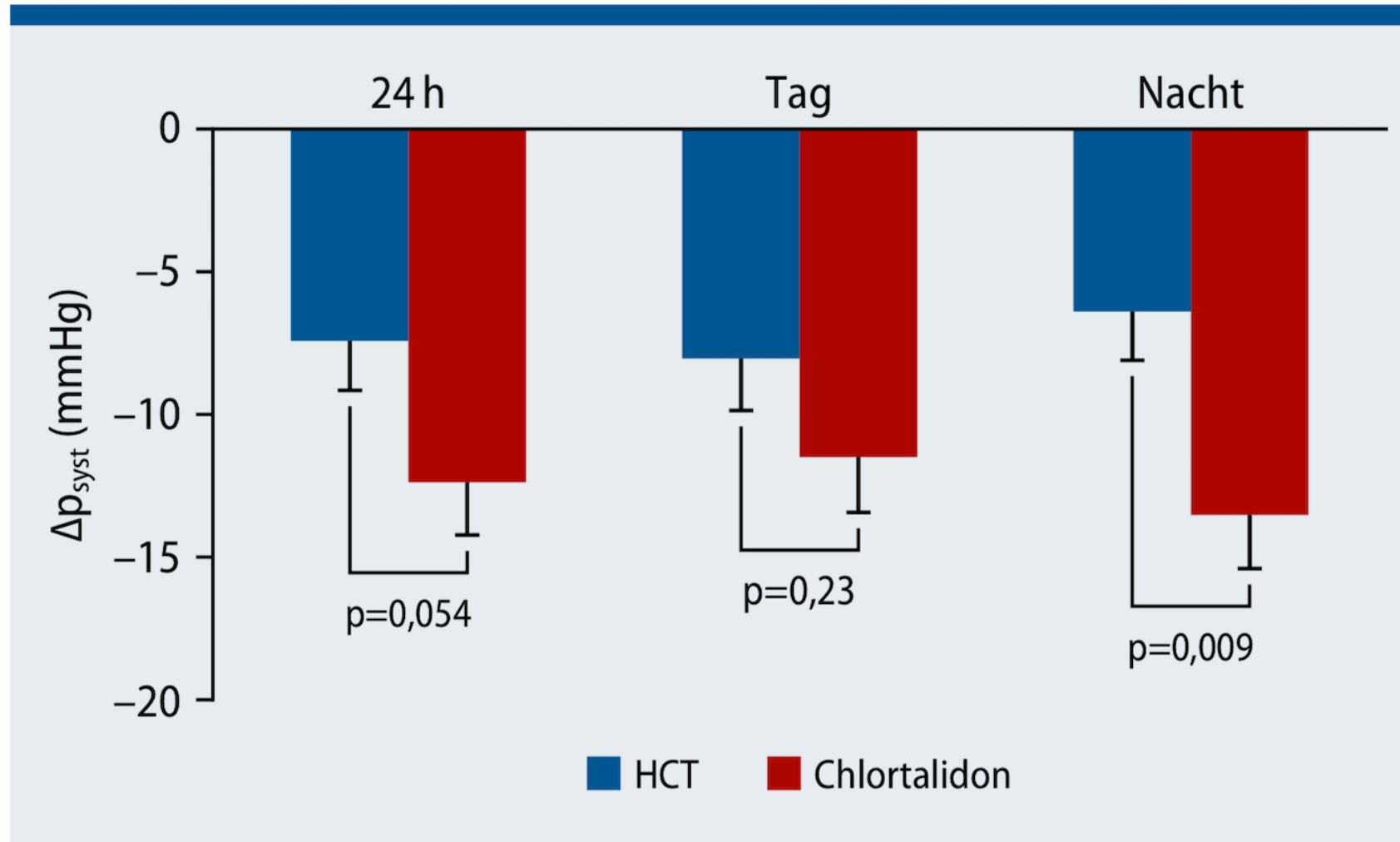
Chlortalidon senkte

- den mittleren systolischen Blutdruck um 3,26 mmHg
- den mittleren diastolischen Blutdruck um 2,41 mmHg stärker als HCT

Vergleich der Thiazid- und Thiazid-ähnlichen Diuretika

Wirkstoffe	Chlortalidon (CTN) seit 1959	Hydrochlorothiazid (HCT) seit 1958	Xipamid seit 1969	Indapamid seit 2001
Tagesdosis ¹¹	12,5-50 mg	12,5-50 mg	10-20 mg	2,5 mg
Strukturformel				
Halbwertszeit ¹¹	40–60 Stunden	6–8 Stunden	5-8 Stunden	14-15 Stunden
Zeit bis zur max. Plasmakonzentration ¹¹	8-12 Stunden	2-5 Stunden	Nach 1 Stunden	Nach 12 Stunden
Leitlinienempfehlung ⁶	ja, IA	Nicht namentlich erwähnt	Nicht namentlich erwähnt	ja, IA
Verträglichkeit ³	Ähnlich wie HCT	Ähnlich wie CTN, aber Hautkrebsrisiko 	Kann auch bei Nieren- insuffizienz gegeben werden	Fettstoffwechsel-neutral Kohlenhydratstoffwechsel- neutral

Längere Halbwertszeit von Chlortalidon vs. HCT



Thiazid-ähnliche Diuretika vs. Thiazide: Reduktion der Endpunkte „kardiovaskuläre Ereignisse“ und „Herzinsuffizienz“



RESEARCH ARTICLE

Originally Published 2 March 2015 |

Check for updates

Effects of Thiazide-Type and Thiazide-Like Diuretics on Cardiovascular Events and Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis

Rik H.G. Olde Engberink, Wijnanda J. Frenkel, Bas van den Bogaard, Lizzy M. Brewster, Liffert Vogt, and Bert-Jan H. van den Born | [AUTHOR](#)

[INFO & AFFILIATIONS](#)

Hypertension • Volume 65 Number 5 • <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122>

-30 -20 -10 0 -30 -20 -10 0

MAP difference between randomized groups (mmHg)

-12% Risikoreduktion
($p = 0.049$)

-21% Risikoreduktion
($p = 0.023$)

Metaanalyse mit 24 Studien und > 480.000 Patientenjahre

Engberink R. et al. Hypertension 2015;65:1033-1040 30

Diuretika bei Hypertonie und Diabetes

- ❖ Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Komorbiditäten der Hypertonie
- ❖ 76,4 % der Menschen mit Typ 2 Diabetes haben gleichzeitig eine Hypertonie
- ❖ Ca. 50 % der Hypertonie-Patienten weisen eine Insulinresistenz auf
- ❖ Die Prävalenz der Hypertonie ist bei 45 bis 79-Jährigen mit Typ 2 Diabetes 2- bis 3-fach höher als bei Gleichaltrigen ohne Diabetes

Diuretika bei Hypertonie und Diabetes

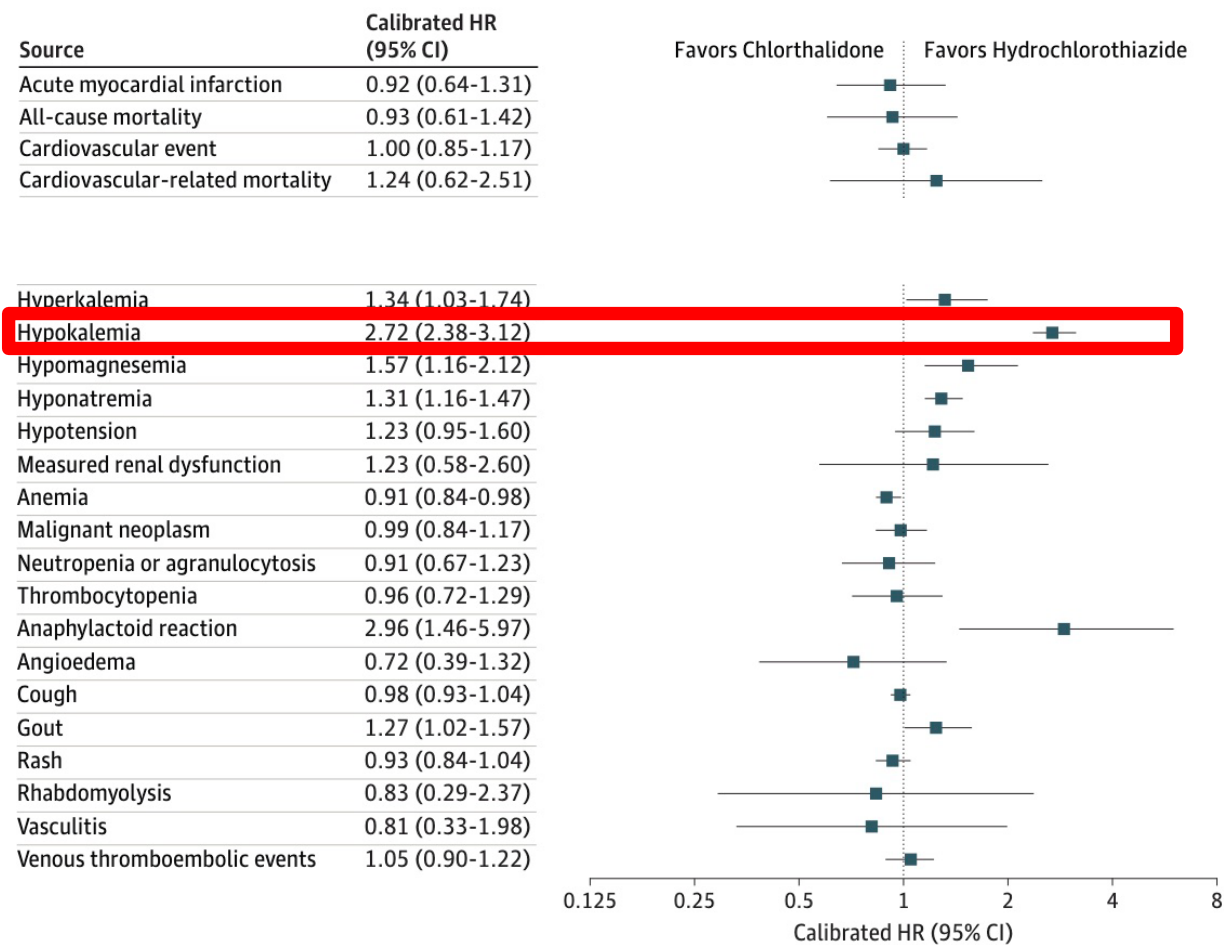
KBV Medikationskatalog Hypertonie (Stand 01.01.2024)

„Als Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie beim Diabetes mellitus Typ 2 sollen vorrangig folgende Wirkstoffgruppen zum Einsatz kommen“:

- ACE-Hemmer (bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit oder speziellen Indikationen: Sartane)
- Diuretika: bei hinreichender Nierenfunktion sind Thiaziddiuretika den Schleifendiuretika vorzuziehen. Laut DMP gibt es Hinweise, dass Chlortalidon gegenüber Hydrochlorothiazid Vorteile aufweist.
- Beta-1-Rezeptor-selektive Betablocker

Chlortalidon vs. HCT bzgl. Nebenwirkungen

Figure 3. Forest Plot of Safety and Effectiveness Outcomes



JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension

George Hripacsak, MD, MS; Marc A. Suchard, MD, PhD; Steven Shea, MD; RuiJun Chen, MD; Seng Chan You, MD; Nicole Pratt, PhD; David Madigan, PhD; Harlan M. Krumholz, MD, SM; Patrick B. Ryan, PhD; Martijn J. Schuemie, PhD

In dieser Studie weist Chlortalidon keinen signifikanten kardiovaskulären Benefit im Vergleich zu HCT auf,

vorrangig aufgrund eines **höheren Risikos von renalen und Elektrolyt-Abweichungen.**

Zusammenfassung: Chlortalidon versus HCT

Vorteile von Chlortalidon im Vergleich zu HCT:

- ❖ Bessere Blutdruckkontrolle
- ❖ Längere Halbwertszeit
- ❖ Geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse
- ❖ Geringeres Risiko für weißen Hautkrebs
- ❖ Metabolisch neutral (HCT kann Blutzucker- und Lipidwerte verschlechtern)

Vorteile von HCT im Vergleich zu Chlortalidon:

- ❖ Geringeres Risiko für Hypokaliämie
- ❖ Mehr Kombinationspräparate mit anderen Antihypertensiva

Mono- und Kombinationspräparate mit Chlortalidon

Monopräparat:

Chlortalidon: 25 mg, 50 mg

Kombinationspräparate:

Atenolol/Chlortalidon: 50 mg/12.5 mg, 100 mg/25 mg

Metoprolol/Chlortalidon: 200 mg/25 mg

Azilsartan/Chlortalidon: seit 2011 von der FDA zugelassen, in Deutschland nicht verfügbar

Übersicht der Thiazid- und Thiazid-ähnlichen Diuretika

Leitlinienempfehlungen zur Hypertonie-Therapie

Chlortalidon und kardiovaskuläre Erkrankungen - Studienlage

Zusammenfassung – Chlortalidon in der Therapie der arteriellen Hypertonie

- ❖ gehört zu den Thiazid-ähnlichen Diuretika
- ❖ lange Halbwertszeit von ca. 50 Stunden
- ❖ effektive Blutdrucksenkung bereits in der Dosierung 12,5 mg/d
- ❖ seit über 60 Jahren zugelassen
- ❖ IA-Leitlinienempfehlung in der Bluthochdrucktherapie
- ❖ geeigneter Kombinationspartner für alle gängigen Antihypertensiva, weniger Fixkombinationen verfügbar
- ❖ effektive Senkung des Blutdrucks und Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse sowohl in der Kombination als auch als Monotherapie
- ❖ CAVE: potentiell erhöhtes Risiko für Hypokaliämie

Vielen Dank

