

Blutdruckbehandlung und Therapieresistenz¹

Paul Erne^a, Peter Greminger^b



^a Kardiologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern, ^b Allgemeine Innere Medizin, Kantonsspital, St. Gallen

Quintessenz

- Die therapieresistente Hypertonie, definiert als Nicht-Erreichen des gesetzten Zielwertes trotz Dreierkombination inklusive einem Diuretikum, ist in der Praxis ein häufiges Problem.
- Der Abklärungsgang bei resistenter Hypertonie beinhaltet die korrekte Blutdruckmessung, die Suche nach sekundären Hypertonieformen und die Behandlung von Komorbiditäten, welche die Blutdruckeinstellung negativ beeinflussen können.
- Das Hauptaugenmerk ist auf eine hinsichtlich Dosis und Kombinationsmöglichkeiten optimierte medikamentöse Therapie zu richten.

Einleitung



Im praktischen Alltag begegnen wir immer wieder Patienten, die trotz einer medikamentösen Behandlung erhöhte Blutdruckwerte aufweisen. Ist ein definierter Zielwert trotz einer antihypertensiven Dreierkombination, die zwingend ein Diuretikum enthalten muss, zu verschiedenen Zeitpunkten nicht erreicht, so sprechen wir von Therapieresistenz (Tab. 1 ). Es gibt unterschiedliche Gründe einer solchen Therapieresistenz [1, 2]. Im Folgenden sollen anhand der in Tabelle 2  aufgeführten Formen diese Gründe diskutiert und mögliche Lösungsansätze für die tägliche Praxis aufgeführt werden. Besondere Beachtung kommt dabei einer adäquaten medikamentösen Kombinationsbehandlung zu, da ein wesentlicher Faktor für eine ungenügende Blutdrucksenkung eine ungenügende Behandlung darstellt.

Blutdruckmessung

Vor der Diagnose «Therapieresistenz» sollten erhöhte Praxisblutdruckwerte mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung oder Blutdruckselbstmessung bestätigt werden. Je nach Untersuchung weisen bis zu 30% dieser «therapieresistenten» Patienten anlässlich alternativer Messmethoden normale Blutdruckwerte auf [3], so dass in diesen Fällen von einer *Weisskittelhypertonie* ausgegangen werden kann.

Falsch hohe Blutdruckwerte infolge arteriosklerotisch bedingter Steifheit von Gefässen werden als *Pseudohypertonie* bezeichnet. Das (insgesamt seltene) Phänomen kann bei älteren Patienten auftreten und sollte vor allem dann in Betracht gezogen werden, wenn trotz massiv

erhöhter Blutdruckwerte kein Endorganschaden vorliegt und/oder wenn die Patienten unter einer antihypertensiven Medikation Symptome der Hypotonie aufweisen (insbesondere Symptome der zerebralen Minderperfusion).

Sekundäre Hypertonieformen

Patienten mit Therapieresistenz weisen einen deutlich höheren Anteil an sekundären Hypertonieformen auf. Die Mehrzahl dieser Erkrankungen sind aufgrund von Anamnese (z.B. typische attackenweise auftretende Symptome bei Phäochromozytom), klinischer Untersuchung (z.B. schwache oder fehlende Fusspulse bei Aortenisthmusstenose) oder einfacher Laboruntersuchungen (z.B. erhöhtes Serumkreatinin und/oder pathologischer Urinbefund bei renal parenchymatösen Erkrankungen) auch in der Praxis einfach zu erkennen. Weitere sekundäre Hypertonien bedingen ein etwas aufwendigeres diagnostisches Vorgehen, das aber oft ebenfalls in der Praxis durchführbar ist (z.B. Dexamethason-Suppressionstest bei Verdacht auf Cushing-Syndrom oder sonographische Verfahren bei renal oder kardial bedingten Hypertonieformen). Im initialen Abklärungsgang am häufigsten übersehen werden die Nierenarterienstenose [1, 4] und der primäre Hyperaldosteronismus [1, 5].

Bei Verdacht auf eine *renovaskuläre Hypertonie* gestaltet sich der weitere Abklärungsgang je nach Ausrüstung und Erfahrung unterschiedlich (Duplex-Sonographie, Spiral-CT-Angiographie, MR-Angiographie, Isotopen-Nephrographie oder Nierenarterienangiographie). Auch das Vorgehen bei erfolgtem Nachweis einer Nierenarterienstenose muss individuell festgelegt werden und ist abhängig vom Patientenalter, von der Hypertoniedauer, von der Nierenfunktion und von der Morphologie der Stenose.

Im Falle einer möglichen *Mineralokortikoidhypertonie* als Ursache der Therapieresistenz ist die Interpretation der biochemischen Diagnostik (Bestimmung von Renin und Aldosteron im Plasma) durch die Mehrfachtherapie oft erschwert. Den geringsten Einfluss auf die

Betablocker supprimieren, ACE-Hemmer, A-II-Antagonisten und Diuretika stimulieren die Reninaktivität



Paul Erne

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

¹ Dieser Artikel ist im Rahmen der Nationalen Blutdruck-Offensive der Schweizerischen Herzstiftung in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Hypertonie-Gesellschaft entstanden.

Tabelle 1. Kriterien für das Vorliegen einer Therapieresistenz.

Definierter Zielwert (i.d.R. <140/90 mm Hg; bei Risikopatienten evtl. tiefer) nicht erreicht
Nachweis erhöhter Werte zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten
Technisch korrekte Messungen
Behandlung mit einer Dreierkombination inkl. einem Diuretikum

Natriumretention infolge Vasodilatatortherapie oder durch einen hohen Kochsalzkonsum bedingt sein kann. Letzteres ist insbesondere deshalb von grosser praktischer Bedeutung, weil die Blutdruckeinstellung oft durch eine Modifikation beim Einsatz von Diuretika verbessert werden kann (siehe «medikamentöse Therapie»).

Es ist heute unbestritten, dass das OSAS, insbesondere in seiner schweren Form, gehäuft mit einer Hypertonie, und zwar oft mit einer therapeutisch schwierig einstellbaren, einhergeht [9]. Eine gründliche Anamnese (vorzugsweise unter Verwendung der «Epworth Sleepiness Scale») erlaubt die Verdachtsdiagnose, die dann durch eine Polysomnographie bestätigt werden muss. Es muss allerdings betont werden, dass in grossen Interventionsstudien die Blutdrucksenkung bei Hypertonikern mit nachgewiesenem OSAS durch den Einsatz einer CPAP-Beatmung nur wenige mm Hg beträgt. Dennoch sollte der Assoziation zwischen Hypertonie und OSAS vermehrt Beachtung geschenkt werden.

Letztlich muss an dieser Stelle an einen regelmässigen überdurchschnittlichen Alkoholkonsum und an eine mangelnde Einnahme oder Verordnung von Pharmaka als Ursache einer Therapieresistenz erinnert werden.

Medikamentöse Therapie (Tab. 4 ↩)

Ausgangspunkt einer medikamentösen Anpassung ist eine *Medikamentenanamnese* aller vormals eingenommener Antihypertensiva, und zwar sowohl im Hinblick auf deren individuelle Wirkungen wie auch Nebenwirkungen. Das beinhaltet eine Bestandesaufnahme der aktuellen Therapie inklusive Homöopathie und Phytotherapie, um Interaktionen und andere Wechselwirkungen zu dokumentieren oder auszuschliessen. Gelegentlich wird es nötig sein, die Compliance zu überprüfen, sei es durch das Abzählen von Pharmaka oder mittels Konzentrationsmessung, selbst wenn für kurze Zeit eine weitere Substanz zugeführt werden

muss, um diese Compliance festzulegen.

Wichtig ist, dass die medikamentöse Behandlung mittels *Blutdruckselbstmessung* und *24-Stunden-Blutdruckmessung* gut kontrolliert wird. Diese sollen helfen, unterschiedliche Kinetiken der Wirkung und damit die Verteilung der Pharmaka, also welche Pharmaka morgens und abends eingenommen werden, zu definieren. So kann es unter Umständen notwendig sein, während Arbeitstagen höhere Dosen als an Freitagen einzusetzen. Zudem können mit diesem Vorgehen Überdosierungen vermieden werden.

Gelegentlich ist es sinnvoll, die Pharmaka deutlich zu reduzieren, um die Compliance zu verbessern. Wichtig erscheint uns, dass die Wirksamkeit und das *individuelle Ansprechen der Substanzklassen erster Wahl* (ACE-Hemmer, Sartane, Renin-Inhibitoren, Kalziumantagonisten, Betablocker und Diuretika) erfasst werden. In einem Ablauf von ein bis zwei Behandlungsmonaten können diese Substanzklassen gewechselt werden, um so die Grundlage für eine spätere Kombinationstherapie

Tabelle 2. Formen der Therapieresistenz.

Die Therapieresistenz kann in Zusammenhang stehen mit:

Der Blutdruckmessung	Weisskittelhypertonie
	Pseudohypertonie
Der Ursache der Blutdruckerhöhung	Initial nicht erkannte sekundäre Hypertonieform
	Einnahme von drucksteigernden Substanzen
Dem Vorhandensein von Komorbiditäten wie	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
	Erhöhtes Extrazellulärvolumen
	Adipositas
Der medikamentösen Therapie	Non-Compliance
	Medikamentenunverträglichkeit
	Ungenügendes Therapieschema

beiden Parameter haben die Kalziumantagonisten. Betablocker supprimieren, ACE-Hemmer, A-II-Antagonisten und Diuretika stimulieren die Reninaktivität. Diese Beeinflussung muss bei der Interpretation der biochemischen Parameter unbedingt berücksichtigt werden. In der Regel empfiehlt sich in diesen Situationen der Beizug eines spezialisierten Zentrums, damit sowohl die biochemische wie die bildgebende Diagnostik (CT, MR, szintigraphische Verfahren, seitengetrennte Renin- und Aldosteronbestimmung) korrekt durchgeführt werden kann.

Schliesslich muss auch nach Medikamenten und Noxen (Tab. 3 ↩) gesucht werden, die zu einer Blutdrucksteigerung führen können [6, 7].

Nebst diesen «klassischen» sekundären Hypertonieformen gibt es diverse Krankheitsbilder, die ebenfalls einen Einfluss auf den Blutdruck aufweisen. Da der pathophysiologische Mechanismus der Druckerhöhung durch diese Erkrankungen komplexer ist und vor allem die Behandlung dieser Erkrankungen nur bedingt mit einer Verbesserung der Blutdruckeinstellung einhergeht, werden sie im folgenden unter «Komorbiditäten» abgehandelt.

Komorbiditäten

Es gibt eine ganze Reihe von Begleiterkrankungen, welche eine gute Blutdruckeinstellung negativ beeinflussen können. Dazu zählen wir insbesondere die Adipositas, das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) und ein erhöhtes Extrazellulärvolumen [8], das z.B. durch eine

Adipositas, das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom und ein erhöhtes Extrazellulärvolumen beeinflussen eine gute Blutdruckeinstellung negativ

Phytotherapie, um Interaktionen und andere Wechselwirkungen zu dokumentieren oder auszuschliessen. Gelegentlich wird es nötig sein, die Compliance zu überprüfen, sei es durch das Abzählen von Pharmaka oder mittels Konzentrationsmessung, selbst wenn für kurze Zeit eine weitere Substanz zugeführt werden

Tabelle 3. Blutdrucksteigernde Substanzen.

Medikamente	Nichtsteroidale Antirheumatika
	Sympathomimetika
	Kontrazeptiva
	Erythropoietin
	Ciclosporin
	Tacrolimus
Noxen	Anabole Steroide
	Alkohol
	Kokain
Andere Substanzen	Lakritze
	Ma Huang («herbal ecstasy»)

den-Blutdruckmessung helfen, den Entscheid zur *Dosissteigerung* und/oder zur *Verschiebung der Einnahme* oder zur besseren Verteilung der Medikamente zu erleichtern. Insbesondere bei Diuretika muss darauf geachtet werden, dass die

Dosierung genügend ist und dass die Wirksamkeit auch labormässig erfasst wird.

Bei ungenügendem Ansprechen sollte ein weiterer Versuch zur Reduktion des Alkoholkonsums und des Körpergewichts unternommen werden. Dann folgt der Einsatz eines zusätzlichen *Antihypertensivums zweiter Wahl*. Es ist zu beachten, dass eine Drucksenkung erst nach 6–8 Wochen bei gleicher Dosierung auftreten kann, weshalb der Medikamentenwechsel nicht zu rasch erfolgen soll. Insofern kommen dann auch die klassischen Vasodilatoren, die Alphablocker oder aber auch zentralwirksame Substanzen wie Moxonidin oder Clonidin in Frage. Bei letzterem ist zu beachten, dass ein abruptes Absetzen mit einem rebound assoziiert wäre, weshalb die Substanz langsam ausgeschlichen werden muss.

Nebst der oft mühsamen Suche nach einer geeigneten Kombinationstherapie ist eine Kombination von Medikamenten mit einer *technisch-interventionellen Behandlung* wünschbar. In kleineren Untersuchungen wurden der Einsatz einer hochfrequenten Stimulation des Barorezeptors [10] sowie die niederenergetische Radiofrequenzablation der sympathischen Nervenendigungen entlang den Nierenarterien [11] bereits geprüft. Die entsprechenden Behandlungsoptionen sind aber bis jetzt lediglich in Studien zum Einsatz gelangt und müssen ihren klinischen Wert in breiteren Untersuchungen erst noch erweisen.

Korrespondenz:

Prof. Paul Erne
Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
Kardiologische Abteilung
CH-6000 Luzern 16
paul.erne@ksl.ch

Empfohlene Literatur

- Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med.* 2006;355:385–92.
 - Carter BL, Lund BC, Hayase N, Chrischilles E. A longitudinal analysis of antihypertensive drug interactions in a Medicaid population. *Am J Hypertension.* 2004;17:421–7.
 - Logan AG, Perlikowski SM, Mente A. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2271–7.
- Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Tabelle 4. Prinzipien der medikamentösen Therapie.

Kontrollierte Behandlung (Blutdruckselbstmessung / 24-Stunden-Blutdruckmessung)	Zur Erkennung der individuellen Kinetik der Wirkung und Lücken
	Zur Definition der Verteilung der Medikamenteneinnahme
Medikamenten-Anamnese	Zur Identifikation von drucksteigernden Substanzen
	Zur Erkennung Interaktionen
	Zur Charakterisierung der individuellen Reaktivität
Medikamente	Ausdosierung
	Kombination von Antihypertensiva erster Wahl
	Probatorischer Aldosteron-Antagonismus
	Kombination mit Antihypertensiva zweiter Wahl (z.B. Alphablocker, Moxonidin, Clonidin usw.)

zu schaffen. Die Kombination von ACE-Hemmern mit Sartanen und/oder Renininhibitoren sollte eine seltene Ausnahme sein. Es scheint so, dass der systolische Druck häufig besser zum Ausdruck bringt, wie therapieresistent ein erhöhter Blutdruck ist, und wie potent ein Kalziumantagonist oder ein Diuretikum sein können. Gleichzeitig muss aber darauf hingewiesen werden, dass der *Blutdruck im Sitzen und zusätzlich im Stehen* gemessen werden soll, um eine Orthostase zu verhindern, welche oft dazu führt, dass der Patient wegen der Nebenwirkungen Pharmaka von sich aus reduziert. Da der Anteil von Patienten mit einem Hyperaldosteronismus (vor allem im Sinne einer Hyperplasie) in Abhängigkeit des Hypertonieschwergrades zwischen 2 und 15% betragen kann, lohnt es sich, eine Kombination mit einem *Aldosteronantagonisten* zu versuchen. Falls mit der Kombination von Pharmaka erster Wahl das Ziel nicht erreicht wird, kann eine erneute 24-Stun-

Blutdruckbehandlung und Therapieresistenz /

Traitement de l'hypertension artérielle et résistance au traitement

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med.* 1991;151:1786–92.
- 2 Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med.* 2006;355:385–92.
- 3 Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens.* 2001;14:1263–9.
- 4 Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344:431–42.
- 5 Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002;40:892–6.
- 6 Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens.* 2003;5:53–7.
- 7 Carter BL, Lund BC, Hayase N, Chrischilles E. A longitudinal analysis of antihypertensive drug interactions in a Medicaid population. *Am J Hypertension.* 2004;17:421–7.
- 8 Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension.* 2002;39:982–8.
- 9 Logan AG, Perlikowski SM, Mente A. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2271–7.
- 10 Doumas M, Guo D, Papademetriou V. Carotid baroreceptor stimulation as a therapeutic target in hypertension and other cardiovascular conditions. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;(4):413–25.
- 11 Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275–81.