

Ursachen abklären, um wirksam behandeln zu können

Resistente Hypertonie

PD Dr. med. Jürgen M. Bohlender^{a, b}, Prof. Dr. med. Jürg Nussberger^c, Dr. med. Samuel Leuenberger^d, Prof. Dr. med. Manuel Haschke^{a, b}

^a Hypertoniesprechstunde, Medizinische Poliklinik und Abteilung für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern; ^b Institut für Pharmakologie, Universität Bern; ^c Past President, Schweizerische Hypertonie-Gesellschaft, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne; ^d Allgemeine Innere Medizin, HasliPraxis AG, Langenthal



Die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie nimmt jenseits des 60. Lebensjahres stark zu und erreicht im hohen Alter über 80%. Dennoch sind in der Schweiz nur etwa 50% aller Hypertoniker mit Medikamenten auf normale Blutdruckwerte eingestellt. Wenn trotz optimaler Behandlung mit drei verschiedenen Antihypertensiva der Blutdruck nicht normalisiert ist, wird von Therapieresistenz gesprochen.

Hintergrund

Bluthochdruck bedarf zur Normalisierung oft einer medikamentösen Kombinationstherapie. In der Schweiz weist jedoch nur etwa jeder zweite Hypertoniker unter der Behandlung normalisierte Blutdruckwerte auf [1]. Wenn der ambulante Blutdruck trotz einer optimalen Mehrfachtherapie nicht im Zielbereich <140/90 mm Hg liegt wird von Therapieresistenz gesprochen und die Ursachen müssen abgeklärt werden. Therapieresistenz ist mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose assoziiert. Ein strukturiertes Abklärungsschema hilft in dieser Situation weiter, um eine Therapieresistenz durch gezielte Anpassung oder Erweiterung der Behandlung zu überwinden. Hier sind einige wichtige Regeln zu beachten.

Definition

Eine arterielle Hypertonie wird als therapieresistent bezeichnet, wenn der Sprechstundenblutdruck trotz einer Therapie mit mindestens zwei Antihypertensiva unterschiedlicher Klassen und zusätzlich einem Diuretikum bei optimaler Dosierung unverändert nicht normalisiert ist und >140/90 mm Hg liegt (Tab. 1) [2, 3]. Eine ideale Kombinationstherapie besteht aus einem Kalziumantagonisten, wahlweise einem Angiotensin-Rezeptorblocker, Inhibitor des Angiotensin-Konversionszyms (ACEI) oder gegebenenfalls Renininhibitor und einem Diuretikum vom Thiazidtyp. Diese Substanzklassen können zugleich als Erstlinientherapeutika zur Hypertoniebehandlung verwendet werden. Der Blutdruck sollte ausserdem durch Wiederholungsmessungen für mindestens vier Wochen als unkontrolliert nachgewiesen sein.



Jürgen M. Bohlender

Tabella 1: Blutdrucknormwerte.*

Sprechstundenblutdruck	<140/90 mm Hg
	<140/85 mm Hg für Diabetespatienten und Patienten mit Niereninsuffizienz
	<150 mm Hg systolisch für Patienten >80 Jahre (<140 mm Hg bei guter Toleranz)
Häusliche Selbstmessung	<135/85 mm Hg
Ambulante 24-Stunden(h)-Blutdruckmessung (ABDM)	24-h-Mittelwert <130/80 mm Hg
	Tagesmittelwert <135/85 mm Hg
	Nachtmittelwert <120/70 mm Hg (Schlafperiode)

* Gemäss Schweizerischer und Europäischer Hypertoniegesellschaft

Auch dann wird nur von einer scheinbaren Resistenz gesprochen, solange eine Pseudoresistenz durch fehlerhafte Messmethodik, eine Weisskittel- oder Praxishypertonie (isolierte Sprechstundenhypertonie) oder mangelnde Therapietreue (Adhärenz) des Patienten noch nicht ausgeschlossen wurde. Jeder unkontrollierte Blutdruck muss zum Ausschluss von Praxishypertonie daher durch eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM) überprüft werden. In den Leitlinien wird zusätzlich verlangt, dass zur Blutdrucksenkung auch bereits nichtmedikamentöse Therapiemassnahmen eingeleitet wurden [2]. Dafür werden jedoch keine Zielvorgaben gemacht. Wichtig ist es sicherlich, dass bei der Aufarbeitung vorhandene Risikofaktoren für eine Therapieresistenz erkannt und dokumentiert werden, um sie anschliessend gezielt angehen zu können.

Häufigkeit

Zur Häufigkeit der resistenten Hypertonie gibt es nur ungenaue Schätzungen zwischen 5% und 30% aller behandelten Hypertoniepatienten [2], da in den Studien nicht immer eine ABDM-Kontrolle erfolgte und international unterschiedliche Definitionen von Therapieresistenz verwendet werden. Eine grosse spanische Registerstudie fand aufgrund von Sprechstundenmessungen des Blutdrucks eine Prävalenz für scheinbar resistente Hypertonie von 12,2%, was der Realität nahekommen dürfte [4]. Die Patienten standen unter leitliniengerechter Dreifachtherapie einschliesslich eines Diuretikums. Bei etwa $\frac{1}{3}$ wurde mittels ABDM eine Praxishypertonie festgestellt, so dass eine «echte» resistente Hypertonie schliesslich nur bei 7,6% bestätigt werden konnte. Die Häufigkeit von echter Therapieresistenz liegt daher vermutlich allgemein bei <10% aller behandelten Hypertoniepatienten. Weisskitteleffekt und mangelnde Therapieadhärenz machen etwa die Hälfte der Fälle von scheinbar resistenter Hypertonie aus [5]. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist zudem eine deutlich höhere Prävalenz von resistenter Hypertonie bis zu 40% vorhanden [6].

Für die Schweiz gibt es noch keine flächendeckenden Daten. In einer Studie in ostschweizer Allgemeinpraxen standen 16,4% der behandelten Hypertoniker mit einem unkontrollierten Sprechstundenblutdruck unter Behandlung mit mindestens drei Antihypertensiva [7]. Nach Ausschluss von Pseudoresistenz dürfte die Prävalenz der echten resistenten Hypertonie somit ebenfalls unter 10% liegen.

Ursachen und Prognose

Die Ursachen von echter Therapieresistenz sind vielfältig [2, 3, 8, 9]: Risikofaktoren, sekundäre Hypertonieursachen bei typischen Erkrankungen (Nierenarterienstenose, primärer Hyperaldosteronismus, Hyperthyreose u.a.) sowie Begleiterkrankungen mit oder ohne Medikamenteneinfluss spielen eine Rolle. Die pathophysiologischen Mechanismen sind dementsprechend unterschiedlich und mehrere Faktoren können sich potenzieren. Bei Patienten mit Therapieresistenz wurde allerdings häufiger eine latente Volumenretention nachgewiesen als bei Patienten, die auf eine Kombinationstherapie ansprachen. Nur ein kleiner Teil der Patienten mit resistenter Hypertonie soll dagegen ein aktiviertes sympathisches Nervensystem mit primär Katecholamin-induzierter Vasokonstriktion aufweisen [10].

Eine Therapieresistenz findet sich zudem vermehrt im höheren Alter, bei Übergewicht, chronischer Niereninsuffizienz, Mikroalbuminurie, Diabetes mellitus, längerer Hypertoniedauer und bei einer Anamnese von kardiovaskulären Erkrankungen [5, 7, 8]. Der Anstieg von resistenter Hypertonie mit dem Alter ist durch die damit zunehmende arterielle Gefässsteifigkeit und Präsenz arteriosklerotischer Veränderungen erklärbar. Bei chronischer Niereninsuffizienz stehen dagegen Störungen des Salz- und Volumenhaushalts im Vordergrund [9]. Übergewicht ist zudem mit höheren Aldosteronspiegeln vergesellschaftet, wodurch die renale Salzretention gesteigert wird.

Verhaltensbedingte Risikofaktoren (sog. Lifestyle-Faktoren) wie übermässiger Kochsalz- oder Alkoholkonsum, Nikotin, fehlende körperliche Aktivität, Lakritzgenuss, Drogenmissbrauch (z.B. Kokain) oder auch anabole Steroide können eine Blutdruckerhöhung

Tabelle 2: Individuelle Risikofaktoren und Interventionsziele (adaptiert nach [3, 9, 29]).

Faktor	Ziel/Intervention	Möglicher Blutdruckeffekt
Erhöhter Kochsalzkonsum	≤6 g/Tag	2–5 mm Hg
Alkoholkonsum	<30 g/Tag (Männer), <20 g/Tag (Frauen)	2–4 mm Hg
Nikotinkonsum	Abstinenz	5–10 mm Hg
Unangepasste Ernährung	↑Früchte/Gemüse, Fisch, ungesättigte Fette, Kalium	3–6 mm Hg
Mangelnde körperliche Aktivität	Aerob ≥4/Woche ≥30 Minuten	4–8 mm Hg
Übergewicht	Body-Mass-Index ¹ ≤25 kg/m ²	5–20 mm Hg/10 kg
Stress	Entspannungstherapie, Yoga	Variabel, 2–10 mm Hg
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	Nächtliche Überdruck- beatmung (CPAP ² -Modus)	4–5 mm Hg

¹ Body-Mass-Index = Gewicht/Körperlänge²

² «Continuous Positive Airway Pressure»

Tabelle 3: Medikamente und Substanzen mit potenziell blutdruckerhöhender Wirkung oder Förderung von Therapieresistenz.

Anabole Steroide
Glukokortikosteroide
Verschiedene Antidepressiva (z.B. trizyklische)
Neuroleptika
Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus)
Erythropoietin
Östrogenhaltige Kontrazeptiva
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
α-Sympathikomimetika (Nasentropfen)
Tyrosin-Kinase-Inhibitoren
Lakritze
Kokain
Inhibitoren von VEGF ¹ (z.B. Bevacizumab)

¹ «Vascular Endothelial Growth Factor»

verursachen und Therapieresistenz fördern (Tab. 2). Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist ein weiterer bekannter Risikofaktor.

Zahlreiche Medikamente können zudem blutdrucksteigernd wirken [11]. Beispiele sind in Tabelle 3 aufgelistet. Dazu zählen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), östrogenhaltige Kontrazeptiva oder abschwellende Nasentropfen. Aber auch therapeutische Glukokortikoide, zahlreiche Antidepressiva und auch Medikamente zur Unterstützung des Nikotinentzugs wie Bupropion sind zu nennen.

Schliesslich können sekundäre Hypertonieursachen wie zum Beispiel eine chronische Niereninsuffizienz, angeborene oder erworbene Nierenarterienstenosen, ein primärer Hyperaldosteronismus oder ein Cushing-Syndrom vorliegen (Tab. 4). Die chronische Niereninsuffizienz ist insgesamt am häufigsten. Ein primärer Hyperaldosteronismus findet sich bei Hypertoniepatienten in 5–10%. Das Phäochromozytom ist dagegen mit einer Prävalenz von ca. 0,3% aller Hypertoniepatienten mit Verdacht auf sekundäre Genese insgesamt sehr selten. Nierenarterienstenosen lassen sich in 1–5% bei unselektierten Hypertoniepatienten, jedoch in 20–25% bei koronarer Herzerkrankung und älteren Patienten über 70 Jahre nachweisen [12–15]. Der Stenosegrad ist hier entscheidend.

Tabelle 4: Sekundäre Hypertonieursachen.

Chronische Niereninsuffizienz (reno-parenchymatös)
Nierenarterienstenose
Polyzystische Nierenerkrankung
Primärer Hyperaldosteronismus
Cushing-Syndrom
Phäochromozytom
Hyper-/Hypothyreose
Genetische (familiäre) Syndrome (z.B. Liddle-, Gordon-Syndrom)
Aortenkoarktation
Takayasu-Arteriitis
Akromegalie
Hyperparathyreoidismus

Patienten mit resistenter Hypertonie haben eine deutlich schlechtere Langzeitprognose als solche, die unter antihypertensiver Dreifachtherapie einen normalisierten Blutdruck aufweisen. Über einen Zeitraum von nur wenigen Jahren erhöht eine Therapieresistenz das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und Erkrankungen wie Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose um das 2- bis 6-Fache. Besonders ungünstig ist die entsprechende Prognose ausserdem bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Sie erleiden auch rascher ein terminales Nierenversagen.

Diagnostisches Vorgehen

Ausgangspunkt in der Praxis ist meist ein unkontrollierter Blutdruck trotz Mehrfachtherapie mit der Frage nach dem weiteren Vorgehen. Die in Abbildung 1 dargestellten Schritte bieten eine praktische Handlungsempfehlung und helfen bei der diagnostischen Abklärung und Ursachenfindung in Anlehnung an die Checkliste der Schweizerischen Hypertonie-Gesellschaft [3]. Hauptziele der Diagnostik sind der Ausschluss von Pseudoresistenz und das Erfassen von sekundären Hypertonieursachen. Die ersten Schritte können generell vom Hausarzt übernommen werden. Für die Abklärung von sekundären Hypertonieursachen, von Endorganschäden und eine komplexe medikamentöse Therapie sollte die Überweisung zu einem Facharzt oder an eine spezialisierte Hypertoniesprechstunde in Betracht gezogen werden.

Der Hausarzt sollte zunächst eine ausführliche Anamnese über Herz-Kreislaufstörungen, jegliche Tablettenaufnahme, die Ernährungsgewohnheiten sowie Genussmittel wie Tabak, Alkohol und Lakritze erheben. Ebenfalls wird er die körperliche Untersuchung durchführen und die Laborgrundwerte (Tab. 5) bestimmen. Dazu gehört auch ein Urinstatus mit Bestimmung der Albuminurie. Fehler bei der Blutdruckmessung sind auszuschliessen. Eine 24-Stunden-ABDM sollte ebenfalls vom Hausarzt veranlasst werden. Die Reihenfolge des Vorgehens kann dabei jeweils individuell angepasst werden. Patienten mit resistenter Hypertonie zeigen oft kardiovaskuläre Endorganschäden, nach denen im Rahmen eines kardiovaskulären Risikoprofils zusätzlich gesucht werden muss. Bei Schwierigkeiten sowie ungeklärten Fragen sollte dagegen nicht gezögert werden, einen Facharzt zu Rate zu ziehen.

Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung in der Arztpraxis oder die Selbstmessung zuhause sind bekanntermassen anfällig gegenüber methodischen Fehlern. Oszillometrische Halbautomaten mit Oberarmmanschette sind stets gegenüber der auskultatorischen Methode zu bevorzugen. Es sollte auf ein geeichtes Instrument, eine geeignete Manschettengrösse und ausreichend Ruhe bei der Messung geachtet werden. Ab 34 cm Oberarmumfang ist eine breite Manschette nötig. Mindestens zwei Wiederholungsmessungen am Oberarm sind zudem gefordert [3, 16]. In einer Studie konnte beispielsweise durch Verwendung eines Halbautomaten mit korrekter Manschettenbreite die Häufigkeit falsch positiver Befunde von unkontrolliertem Blutdruck im Vergleich zur auskultatorischen Messung um >25% gesenkt werden [17].

Auch eine schwere Arteriosklerose kann durch inkompressible Arterien und Stenosen zu Fehlmessungen führen.

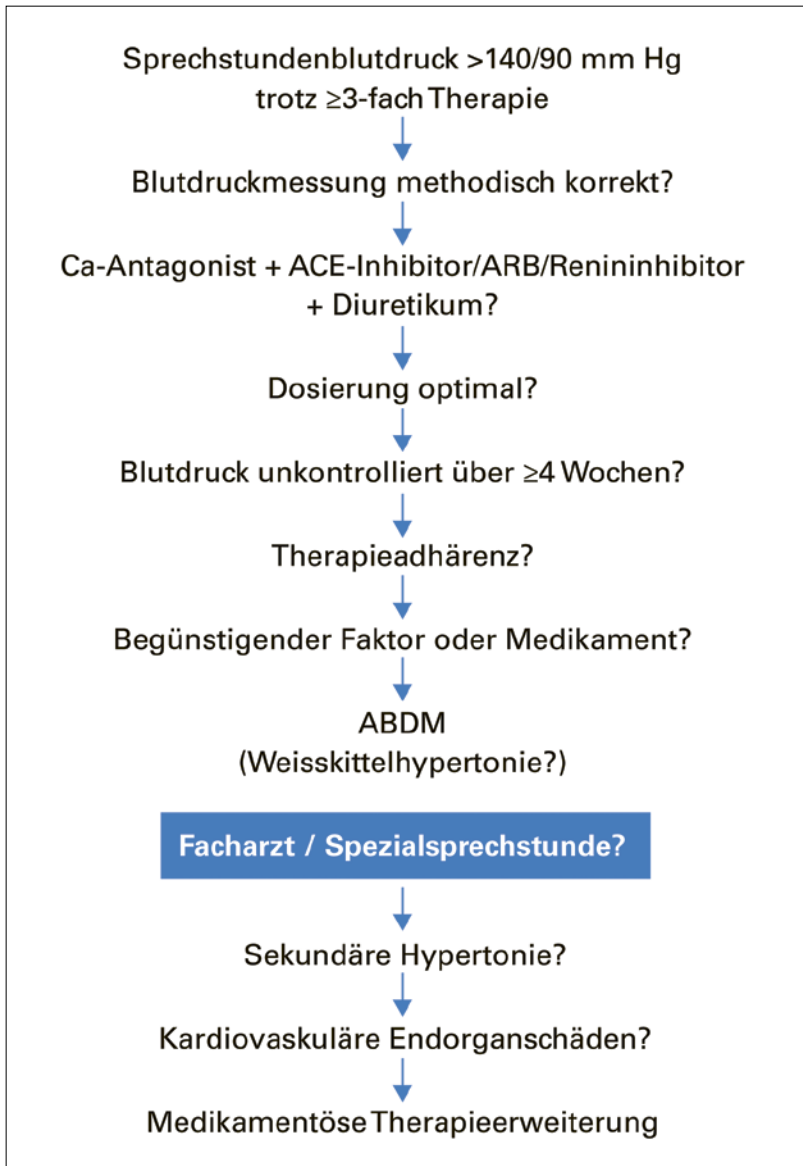


Abbildung 1: Abklärungsschema bei Verdacht auf Therapieresistenz während der Hypertoniebehandlung. Die Reihenfolge kann individuell angepasst werden. Das Hinzuziehen von Fachspezialisten wird zur Abklärung sekundärer Hypertonieformen, von Endorganschäden und für weitere Spezialfragen empfohlen (z.B. unklare Therapieadhärenz, Medikamentenspiegel).

Ca: Kalzium; ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; ABDM: ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung.

Tabelle 5: Hypertensiologisches Basislabor gemäss Empfehlung der Schweizerischen Hypertonie-Gesellschaft [3].

Blutwerte: Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit), Lipidstatus*, Glukose*, Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnsäure

Urinstatus: Sediment, Albuminurie (z.B. Albumin/Kreatinin-Quotient)

* Nüchternwerte

Optimale Therapiekombination und Dosis

Die antihypertensive Medikation ist zu überprüfen, ob sie einen Kalziumantagonisten, einen Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems sowie ein Diuretikum enthält, die jeweils ausdosiert sein sollten. Für das Diuretikum gilt ein Standard von 1 × 25 mg Hydrochlorothiazid täglich. Etwa 50% der Patienten mit unkontrollierter Hypertonie und einer Dreifachtherapie erhielten in einer US-Studie beispielsweise keine maximale Dosierung ihrer Antihypertensiva [18]. Hier besteht oft noch Handlungsspielraum.

Behandlungstreue

Die zuverlässige Medikamenteneinnahme (Adhärenz) muss systematisch hinterfragt und aktiv gefördert werden. Mangelnde Adhärenz ist eine der häufigsten Ursachen von Pseudoresistenz und lässt sich bei Hypertoniepatienten mit objektiven Methoden in 10 bis über 50% nachweisen [19]. Dabei werden entweder nur einzelne Medikamente oder alle verordneten Antihypertensiva nicht oder nicht regelmässig eingenommen. Eine hohe Tablettenanzahl, zahlreiche Begleiterkrankungen und ungenügende Therapieaufklärung verschlechtern die Adhärenz. Patienten mit stabiler Dauermedikation und in regelmässiger Langzeitbetreuung haben eine deutlich bessere Therapietreue als solche mit häufigen Therapieänderungen und wenigen Arztkontakten.

Mangelnde Adhärenz kann auf unterschiedliche Gründe wie beispielsweise eine Sehschwäche, kognitive oder motorische Defizite, Schluckstörungen, Antriebsschwäche, fehlende soziale Unterstützung, therapeutische Unwissenheit oder fehlendes Risikobewusstsein zurückzuführen sein. Auch Polypharmazie, chronische Schmerzen, diverse Ängste und eine Depression können relevante Faktoren sein. Eigenangaben zur Therapietreue sind oft wenig zuverlässig. Eine gezielte Anamnese im Umfeld des Patienten, bei Familienangehörigen und bei Pflegediensten kann hierzu wichtige Hinweise ergeben. Defizite bei der Tabletteneinnahme können durch Verwendungskontrollen, elektronische Dosiersysteme oder nicht eingelöste Verordnungen erkannt werden. Auch die Beobachtung des Blutdruckverlaufs und Selbstaufzeichnungen des Patienten ergeben möglicherweise Anhaltspunkte. Unter einer Dreifach-Standardtherapie sollte der Blutdruck um mindestens etwa 20/10 mm Hg absinken.

Zur Selbstbeurteilung der Patienten gibt es verschiedene validierte Fragebögen, die über das Internet beziehbar sind [20, 21]. Die Antworten sind jedoch nur zur Orientierung geeignet, da sie möglicherweise nicht zutreffend sein können. Objektive Verfahren wie elek-

tronische Dosiersysteme mit Speicherfunktion oder die Bestimmung von Medikamentenspiegeln im Blut oder Urin sollten dagegen einer Spezialsprechstunde überlassen werden [22]. Eine gute Möglichkeit, auch in der Praxis die Blutdruckwirksamkeit der Medikamente zu überprüfen, ist dagegen die Medikamenteneinnahme unter Aufsicht mit einer Blutdruckmessung zuvor und 4–6 Stunden danach. Alternativ kann sich auch eine 24-Stunden-ABDM anschliessen.

Individuelle Risikofaktoren und medikamenteninduzierte Hypertonie

Individuelle Faktoren, die eine Therapieresistenz fördern, lassen sich mittels Anamnese und eines körperlichen Status erfassen (Tab. 2). Nach klinischen Zeichen der Volumenretention wie Ödemen ist zu suchen. Der Kochsalzkonsum kann über die Natriurese im 24-Stunden-Sammelurin abgeschätzt werden, wenn zur Kontrolle die Kreatininurie mitgemessen wird. Weiterhin muss die Medikamentenliste bezüglich blutdrucksteigernder Substanzen überprüft werden (Tab. 3). Diese sollten möglichst abgesetzt oder ersetzt werden. Entsprechende Angaben lassen sich bei Bedarf in den Arzneimittelbeschreibungen finden [23]. Stets ist auch nach einem OSAS zu suchen, das bei resistenter Hypertonie ebenfalls häufig anzutreffen ist. Bei der Suche danach helfen verschiedene, im Internet abrufbare Fragebögen wie beispielsweise die «*Epworth Sleepiness Scale*» oder der *Berliner Schlafapnoe-Fragebogen*. Daneben verweisen eine fehlende Nachtabenkung oder nächtliche Hypertonie in der ABDM auf ein mögliches OSAS.

24-Stunden-Blutdruckmessung

Zur Bestätigung der fehlenden Blutdruckkontrolle ist obligatorisch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung erforderlich. Als Kriterium für unkontrolliertem Blutdruck sind neben einem erhöhten 24-Stunden-Mittelwert auch ein erhöhter Tages- oder Nachtmittelwert ausreichend (Tab. 1) [2]. Mittels ABDM kann auch eine fehlende nächtliche Blutdruckabsenkung oder nächtliche Hypertonie erkannt werden. Letztere hat eine besonders ungünstige kardiovaskuläre Prognose. Wie beim Sprechstundenblutdruck ist auch bei der ABDM eine korrekte Technik mit kritischer Auswertung wichtig [24]. Störungen der Nachtruhe oder eine Geräteintoleranz können zu fehlender Nachtabenkung und Fehlinterpretationen führen. Im Einzelfall kann eine Wiederholung erforderlich sein. In diesem Fall sind auch häusliche Blutdruckmessungen eine geeignete und anerkannte Alternativmethode [9].

Sekundäre Hypertonieursachen

Sekundärer Hypertonieursachen sind am besten vom Facharzt abzuklären (Tab. 4). Das Screening auf Hyperaldosteronismus erfolgt unter kontrollierten Laborbedingungen mit Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten im Plasma sowie der Natriurese, Kaliurese und Kreatininurie im 24-Stunden-Sammelurin (Norm ca. 0,8–1,6 g/24 Stunden). Eine Hypokaliämie ist nicht regelmässig anzutreffen. Eine Hypo- oder Hyperthyreose kann über die TSH-Bestimmung erfasst werden. Nach einem Phäochromozytom wird dagegen in der Praxis häufig zu früh gesucht. Aufgrund seiner Seltenheit besteht ein hohes Risiko für falsch positive Laborbefunde. Sein Altersgipfel liegt in der 4. und 5. Dekade und es zeigt eine typische Klinik (Kopfschmerz, Schwitzen, Tachykardie). Aber nur die Hälfte der Patienten weist diese Symptome auf. Als Screeningparameter werden die freien Metanephrine im Plasma oder die fraktionierten Metanephrine im 24-Stunden-Sammelurin empfohlen. Eine zuverlässige Messung setzt allerdings strenge Abnahmebedingungen voraus.

Die Suche nach kardiovaskulären Endorganschäden im Rahmen des Risikoprofils erfordert meist eine erweiterte Bildgebung. Zu diesen Endorganschäden zählen die linksventrikuläre Hypertrophie, eine eingeschränkte kardiale Pumpfunktion, koronare Herzerkrankung, arterielle Verschlusskrankheit, erhöhte Intima-Media-Dicke, zerebrovaskuläre Makro- und Mikroangiopathie und eine hypertensive Retinopathie. Als einfacher Test kann vom Hausarzt ein Arm-Knöchel-Index bestimmt werden. Nach einer Albuminurie sollte gesucht werden und auch ein Elektrokardiogramm wird empfohlen.

Therapieempfehlungen

Nichtmedikamentöse Massnahmen

Die Effekte nichtmedikamentöser Massnahmen auf den Blutdruck sind in Tabelle 2 aufgelistet. Sie sind stets einzuleiten, wenngleich die Erfolge oft enttäuschend sind. Mehrere Massnahmen können sich jedoch bei der Blutdrucksenkung positiv aufsummieren. Teils gute Erfolge können im Einzelfall mit Entspannungstechniken wie autogenem Training erzielt werden. Auch ist es wichtig, den Nikotinkonsum zu reduzieren, da dieser über Katecholamin- und Glukokortikoidausschüttungen einen Blutdruckanstieg verursacht. Die Behandlung des OSAS mittels nächtlicher Überdruckbeatmung hilft bei der Schlafregulierung und senkt die Tagesmüdigkeit. Der blutdrucksenkende Effekt ist jedoch mit durchschnittlich ca. 4–5 mm Hg systolisch insgesamt nur mässig [25].

Medikamentöse Therapie

Die Erweiterung einer bestehenden Dreifach-Standardtherapie ist oftmals unvermeidlich (siehe Abb. 1). Anstelle von Hydrochlorothiazid sollte allerdings zunächst ein Thiaziddiuretikum mit längerer Halbwertszeit wie beispielsweise Indapamid oder Metolazon in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere bei vorhandenen Ödemen. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid schwindet in der üblichen Dosierung bis 25 mg täglich rasch nach etwa 12 Stunden. Nachts kann es zu einem Rebound-Phänomen mit Natrium- und Volumenretention kommen, wodurch der antihypertensive Effekt nachlässt. Diesem kann durch Einsatz natriuretischer Substanzen mit längerer Halbwertszeit entgegengewirkt werden. Chlortalidon besitzt zwar die längste Halbwertszeit und Wirkdauer, es ist allerdings in der Schweiz nur in Kombination mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker erhältlich. Daneben ist auch Hydrochlorothiazid in Fixkombinationen mit Amilorid erhältlich.

Ansonsten wird zur Therapieerweiterung an erster Stelle Spironolacton mit einer Zieldosis von 25 mg täglich empfohlen. Es kann bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 30 ml/min verordnet werden [2, 9, 26]. Zu den Risiken zählt vorrangig eine Hyperkaliämie. Spironolacton hatte in einer kürzlichen klinischen Studie im Vergleich zur Therapieerweiterung mit einem α - oder β -Blocker am besten abgeschnitten [27]. Bei Auftreten von Gynäkomastie ist Eplerenon eine mögliche Alternative. Es besitzt allerdings in der Schweiz keine offizielle Indikation für die Hypertonie und bedarf der Kostengutsprache.

Kann Spironolacton nicht verordnet werden, kommen allgemein β -Blocker, der α -Blocker Doxazosin, zentrale Sympathikolytika (Moxonidin, Clonidin) und als Reservemedikamente periphere Vasodilatoren wie Minoxidil und Hydralazin in Frage. Die Entscheidung zu den einzelnen Substanzklassen hängt von der individuellen Situation, dem Nebenwirkungsprofil und den Begleiterkrankungen ab. Patienten mit deutlichen sympathikotonen Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen im ABDM-Profil, können von einem β -Blocker profitieren. Auch bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ergeben sich hier überschneidende Indikationen. Teils wird die optimale Kombinationstherapie erst sukzessive gefunden. Antihypertensiva, die keinen erkennbaren Effekt haben, sind abzusetzen oder durch andere zu ersetzen.

Eine weitere, bisher wenig beachtete Option bietet der Renininhibitor Aliskiren, der bei einer sehr langen Halbwertszeit von >40 Stunden und geringem Nebenwirkungsprofil eine gleichmässige und effiziente

Blockade des Renin-Angiotensin-Systems gewährleistet. Eine grosse italienische Registerstudie bei über 11 000 Patienten mit medikamentös unkontrolliertem Bluthochdruck und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren dokumentierte nach Therapiebeginn mit Aliskiren eine nachhaltige Blutdrucksenkung und im Verlauf der Behandlung weniger erforderliche Antihypertensiva [28]¹. Auch Aliskiren hat sich bewährt. Eine neue Option bei Diabetespatienten ist zudem der Einsatz von sogenannten SGLT2-Inhibitoren (Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Hemmer, Gliflozine). Diese hemmen die tubuläre Glukosereabsorption und verursachen neben einer Glukosurie auch eine verstärkte Diurese. Dadurch können Ödeme ebenfalls gut reduziert werden mit positivem Begleiteffekt auf den Blutdruck.

Niereninsuffizienz

Patienten mit mittelgradiger oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz repräsentieren eine Sondergruppe [9]. Da ihre renale Natrium-Ausscheidungskapazität deutlich eingeschränkt ist, kann alleine schon durch die Reduktion des täglichen Kochsalzkonsums eine bessere Blutdrucksenkung als bei Nierengesunden erreicht werden. Der Kochsalzkonsum ist daher bei Patienten mit Niereninsuffizienz besonders streng auf das Ziel <6 g/Tag auszurichten, was im Hinblick auf den Schweizer Konsumdurchschnitt von ca. 12 g/Tag etwa einer Halbierung entspricht. Dies gelingt am besten durch eine eiweissreduzierte Diät, wodurch zugleich auch die Kochsalzaufnahme verringert wird. Ausserdem kann es erforderlich sein, bei nachlassender Nierenfunktion und eingeschränkter Thiazidwirksamkeit zusätzlich ein Schleifendiuretikum einzusetzen. Mit der Ödemausschwemmung bessert sich in der Regel auch der Blutdruck.

Interventionelle Therapien

In jüngster Vergangenheit wurden bezüglich der Therapie von resistenter Hypertonie grosse Hoffnungen in die bilaterale Nierenarteriendenerverung gelegt, die sich insoweit allerdings nicht wie erwartet realisieren liessen. Die erzielbare Blutdrucksenkung scheint allenfalls nur mässig zu sein und Langzeitdaten fehlen [26]. Medikamentenfreiheit wird nicht erzielt. Klinisch relevant ist ausserdem noch die Barorezepto-Stimulationstherapie am Karotissinus mittels implantierbarem Stimulator. Chirurgische Probleme können den Therapieeffekt beeinträchtigen und die Technik muss erst noch klinisch weiter erprobt werden. Beide Verfahren sind erfahrenen Zentren und ausgewählten Patienten vorbehalten.

¹ Von J. N. als Lektüre für die Behandlung der resistenten Hypertonie nachdrücklich empfohlen.

Korrespondenz:
PD Dr. med.
Jürgen M. Bohlender
Abteilung für Klinische
Pharmakologie
Universitätsklinik für
Allgemeine Innere Medizin
Inselspital
Universitätsspital
Freiburgstr. 18
CH-3010 Bern
juergen.bohlender[at]insel.ch

Ausblick

Durch die Forschung wird derzeit an neuen Biomarkern gearbeitet, um geeignete Therapiekombinationen besser vorhersagen zu können. Die zunehmend mögliche

Bestimmung von Medikamentenspiegeln bietet eine weitere Option zur Beurteilung von schwierig einzustellenden Patienten, wodurch eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses erzielt werden kann. Beides dürfte dazu beitragen, den Anteil therapieresistenter Hypertonie langfristig zu senken.

Das Wichtigste für die Praxis

- Therapieresistenz besteht, wenn der Blutdruck trotz ausdosierter Dreifachtherapie mit einem Kalziumantagonisten, einem Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems und einem Diuretikum nicht normalisiert ist.
- Eine Pseudoresistenz durch falsche Blutdruckmesstechnik, Praxishypertonie oder mangelnde Therapietreue muss ausgeschlossen werden.
- Zur Diagnostik gehört eine 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM).
- Zur Therapieerweiterung wird primär Spironolacton empfohlen.
- Patienten mit Niereninsuffizienz profitieren besonders gut von diätetischer Kochsalzreduktion.

Disclosure statement

JN war 3 Jahre lang Präsident der Schweizerischen Hypertonie-Gesellschaft (SHG), 13 Jahre lang deren Schatzmeister (Trésorier) und 20 Jahre lang deren Vorstandsmitglied. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2018.03451>.