

„Therapieresistente Hypertonie“ als Fehldiagnose: Was steckt dahinter?



In einer großen Studie waren von den angeblich resistenten Hypertonikern 40% tatsächlich normotensiv. Um bei einer schwer einstellbaren Hypertonie nicht vorschnell zur Diagnose „resistente Hypertonie“ zu gelangen, gilt es vielfältigen Aspekten Rechnung zu tragen.

Prof. Dr. med. Martin Middeke, München

■ Die übliche Definition einer resistenten Hypertonie, d. h. keine Blutdrucknormalisierung unter drei verschiedenen Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums, ist völlig willkürlich und nicht mehr zeitgemäß.¹ Dies insbesondere, wenn der Blutdruck auf die konventionelle (schlechte) Messung in der Praxis/Klinik bezogen wird.

Es darf bezweifelt werden, ob es überhaupt eine Resistenz im klassischen pharmakologischen Sinne gibt. Zwar gibt es Nonresponder für jede Substanzklasse der Antihypertensiva je nach Definition der Ansprechrate, aber keine Resistenz gegen alle Substanzklassen und erst recht nicht gegen sinnvolle Kombinationen in der richtigen Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt bzw. in den richtigen Zeitintervallen (Chronotherapie). Auch ein pharmakologischer Wirkungsverlust (Tachyphylaxie) ist bei den Antihypertensiva der ersten Wahl nicht vorhanden. Der Begriff resistente Hypertonie wurde leichtfertig aus dem eng-

lischen Sprachgebrauch übernommen. Auch das Adjektiv „therapierefraktär“ impliziert eine gewisse Resistenz. Man sollte besser von einer schwer einstellbaren Hypertonie sprechen.

Prävalenz und Inzidenz

Wie häufig ist nun die sogenannte resistente Hypertonie tatsächlich? Selbst wenn man die angeführte Definition gelten lässt, ist sie selten! Die Prävalenzzahlen sind sehr unterschiedlich und außerdem nicht sehr informativ: Es handelt sich dabei in der Mehrzahl um eine punktuelle Betrachtung von häufig unzureichend charakterisierten und unzureichend behandelten Patienten in Querschnittsuntersuchungen.

Wie bedeutsam die optimale Blutdruckcharakterisierung mittels ambulanter Langzeitmessung (ABDM) ist, konnten de la Sierra et al.² in einer großen spanischen Studie 2012 zeigen: Es wurden 14.461 Patienten mit resistenter Hypertonie verglichen mit 13.436 Patienten, de-

ren Blutdruck mit drei oder weniger Antihypertensiva kontrolliert war. Von den angeblich resistenten Hypertonikern hatten 40% (!) einen normalen Blutdruck in der ABDM. Andererseits waren 31% der angeblich kontrollierten Hypertoniker in der ABDM nicht im Normbereich (maskierte Hypertonie). Das zeigt einmal mehr, dass die alleinige Praxismessung für die korrekte Klassifizierung völlig unzureichend ist und eine Praxishypertonie bei resistenter Hypertonie sehr häufig. Die Patienten mit resistenter Hypertonie waren älter, übergewichtiger und hatten eine längere Hypertoniedauer sowie häufiger kardiale und renale Folgeschäden.

Interessanter und klinisch bedeutsamer als die Prävalenz ist die Betrachtung der Inzidenz, d. h. das Auftreten in einem bestimmten Behandlungszeitraum mit strukturierter Blutdruckmessung und -behandlung. Die wohl umfangreichste Untersuchung zur Inzidenz einer resistenten Hypertonie ist von Daugherty et



Morisky-Fragebogen

- Vergessen Sie manchmal, ihre Medikamente einzunehmen?
- Sind Sie manchmal sorglos beim Einnehmen der Medikamente?
- Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente?
- Wenn Sie sich manchmal nach der Einnahme der Medikamente schlechter fühlen, hören Sie dann damit auf?*

Jedes „ja“ wird mit einem Punkt bewertet. Drei und vier Punkte zeigen eine geringe, einer und zwei Punkte eine mittlere und 0 Punkte eine hohe Therapie-Adhärenz.

* Die Fragen können natürlich auch dem eigenen Sprachduktus angepasst werden.

al. aus 2012.³ Hier wurde in einem sehr großen Kollektiv (n=205.750) von Patienten mit inzidenter Hypertonie untersucht, wie viele Hypertoniker nach Behandlungsbeginn zwischen 2002 und 2006 eine resistente Hypertonie entwickelten (nach „klassischer“ Definition). Nur 1,9% der Patienten zeigten eine resistente Hypertonie nach 1,5 Jahren im Median. Das sind 0,7 Fälle auf 100 Patientenjahre im Verlauf. Die Patienten mit resistenter Hypertonie waren häufiger männlich, älter und hatten häufiger einen Diabetes im Vergleich zu den Patienten ohne Resistenz. In einem Beobachtungszeitraum von 3,8 Jahren war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse mit 18 vs. 13,5% signifikant höher. Nach Adjustierung für Alter und klinische Charakteristika betrug die Hazardratio 1.47 für kardiovaskuläre Ereignisse.

Therapieadhärenz

Die beste Untersuchung zur Bedeutung der Therapieadhärenz bei resistenter Hypertonie wurde 2013 von Frankfurter Nephrologen publiziert⁴: Von 367 Patienten, die wegen resistenter Hypertonie überwiesen wurden, hatten 250 tatsächlich eine kontrollierte Hypertonie (68%) und neun eine Praxishypertonie. Von den verbliebenen 108 Patienten hatten 15 eine sekundäre Hochdruckform und weitere 17 konnten mit vier Antihypertensiva kontrolliert werden. Bei den verbliebenen 76 Patienten, die mit vier und mehr Substanzen noch nicht im Zielbereich waren, wurde die Medikamentenausscheidung im Urin getestet. Bei 40 Patienten (53%) konnte eine mangelhafte Therapieadhärenz nachgewiesen werden. Bei 30% wurde eine komplette Nichtadhärenz gefunden und bei 70% eine inkomplette Form, d.h. es wurden weniger als 50% der verschriebenen Substanzen eingenommen.

Die Verteilung der Nichtadhärenz war interessanterweise über alle Substanz-

Ursachen der resistenten Hypertonie

- Pseudoresistenz
- Mangelhafte Therapieadhärenz
- Inadäquate Pharmakotherapie
- Adipositas, Gewichtszunahme, Schlafapnoe-Syndrom
- Flüssigkeitsüberladung (inadäquate diuretische Therapie, progressive Niereninsuffizienz, hoher Kochsalzkonsum)
- Medikamenteninteraktion (Nichtsteroidale Antirheumatika, Glukokortikoide, MAO-Hemmer, Amphetamine, Appetitzügler, Sympathikomimetika – auch als Nasentropfen, orale Kontrazeption, Immunsuppressiva, antiVEGF-Therapie u. a.)
- Alkoholexzess, -entzug, Drogen, Kokain
- Sekundäre Hochdruckform (renal, renovaskulär, endokrin)

gruppen sehr ähnlich, wobei die Betablocker noch am besten abschnitten – eventuell weil die Betablocker im Gegensatz zu den anderen Substanzen üblicherweise nicht in fixen Kombinationen verordnet werden. Daher sieht die Adhärenz bzw. Nichtadhärenz bei Patienten mit Mehrfachkombinationen auch anders aus als bei Patienten unter Monotherapie oder Zweifachkombination mit der besten Adhärenz üblicherweise für ACE-Hemmer und ARBs.

Die Autoren folgern: Eine geringe Adhärenz war die häufigste Ursache einer schlechten Blutdruckeinstellung und zweimal so häufig wie eine sekundäre Hypertonie bei Patienten mit resistenter Hypertonie.

Die Urinanalyse ist der Goldstandard zur Überprüfung der Therapieadhärenz. Die Kosten der Urinanalyse mittels Flüssigkeitschromatografie/Massenspektrometrie betragen ca. 60 Euro. Angesichts der Kosten für invasive Ver-

fahren wie renale Denervierung (ca. 4.000 Euro) oder Baroreflexstimulation (ca. 20.000 Euro) ist eine Urinanalyse billig und gerechtfertigt.

Die Therapieadhärenz klinisch zu überprüfen anhand der Medikamentenwirkung, ist natürlich möglich, aber nicht immer spezifisch. Am einfachsten ist die Wirkung der Betablockade an der Frequenzsenkung zu erkennen.

Eine gemeinsame Entscheidungsfindung (shared decision making) sowie die Darlegung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sollte insbesondere bei der Behandlung von Hypertonikern angestrebt werden. Manche Patienten sind der irrigen Meinung, dass eine Blutdrucknormalisierung nach einem gewissen Zeitraum unter Medikation einer Heilung entsprechen und eine weitere Einnahme nicht erforderlich sei. Diese Aspekte sollten proaktiv angesprochen werden. Zur Einschätzung der Therapieadhärenz kann der Morisky-Fragebogen besonders hilfreich sein (s. Kasten links unten). Die Morisky-Fragen sprechen die Hauptfaktoren der Therapie-Adhärenz an, wie Vergesslichkeit, Sorglosigkeit, Nebenwirkungen bzw. Angst vor Nebenwirkungen.

Ursachenfahndung

Zunächst ist zu überprüfen, ob tatsächlich eine unkontrollierte Hypertonie vorliegt und mittels ABDM muss eine Pseudoresistenz ausgeschlossen werden. Wie oben beschrieben, ist eine Praxishypertonie mit isolierter Blutdruckerhöhung während der Messung in der Praxis bei resistenter Hypertonie sehr häufig. Wird diese ausgeschlossen, ist eine mangelhafte Therapieadhärenz die wahrscheinlichste Ursache.

Daneben sind viele weitere Aspekte zu berücksichtigen (s. Kasten oben). In allen Studien zur resistenten Hypertonie ist das auffälligste Merkmal die Adipositas. Eine Gewichtszunahme kann bei einer zuvor gut eingestellten Hypertonie den

Blutdruck wieder erhöhen. Das Schlafapnoe-Syndrom betrifft in der Mehrzahl übergewichtige Patienten. Eine inadäquate Pharmakotherapie betrifft besonders den Einsatz und die Auswahl der Diuretika unter Berücksichtigung der Nierenfunktion und der Dosierung. Ein hoher Kochsalzkonsum und eine erhöhte Salzspeicherung betrifft insbesondere Patienten mit resistenter Hypertonie.⁵ Neben Adi-

positas und Bewegungsmangel spielen andere Lebensstilfaktoren wie Alkohol- und Drogenmissbrauch eine Rolle. Multiple Medikamenteninteraktionen können zu einer kurzfristigen und vorübergehenden Blutdruckerhöhung führen oder dauerhaft die Blutdruckeinstellung erschweren. Zu berücksichtigen sind auch ein Abusus von vasokonstringierenden Nasentropfen, die Einnahme von Appetitzüglern u. a. m.

Eine sekundäre Hochdruckform sollte bei resistenter Hypertonie ausgeschlossen bzw. diagnostiziert werden. Ein primärer Hyperaldosteronismus ist in einem unselektionierten Hypertonikerkollektiv selten: erhöhtes Aldosteron, niedriges Renin und ein erhöhter AR-Quotient wurden in einem großen deutschen Hypertonikerkollektiv nur in < 1.5% gefunden.⁶

Die häufigste endokrine Störung die in den letzten Jahren bei Hypertonikern gefunden wird, ist ein sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Vitamin-D-Mangel. Als alleinige Hochdruckursache kommt diese Konstellation wohl nur selten in Betracht. Allerdings besteht eine enge Korrelation zwischen Vitamin-D-Mangel, dem Parathormonspiegel und einer systolischen Blutdruckerhöhung⁷,

Stufenschema für die Pharmakotherapie bei schwer einstellbarer Hypertonie

1. Fixe Dreifachkombination (in Deutschland verfügbar)
Olmesartan 20 oder 40 mg / Valsartan 160 oder 320 mg
plus
Amlodipin 5 oder 10 mg
plus
Hydrochlorothiazid 12,5 oder 25 mg
Alternative: Fixe Zweifachkombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum (oder ARB und Diuretikum) plus Kalziumantagonist
2. Zusätzlich Betablockade (bevorzugt mit Nebivolol 2,5 bis 10 mg) oder bei Kontraindikation gegen Betablockade ein Alpha-Blocker (bevorzugt Doxazosin 1 bis 4 mg) oder ein Aldosteronantagonist (Spironolacton oder Eplerenon initial 25 mg)
3. Fixe Dreifachkombination plus Beta- und Alpha-Blockade
4. Fixe Dreifachkombination plus Beta- und Alpha-Blockade plus Aldosteronantagonist

die über Jahre und Jahrzehnte wirksam werden kann. Es macht daher Sinn, insbesondere im Winter Vitamin D und Parathormon zu kontrollieren und evtl. individuell zu substituieren.⁸

Medikamentöse Strategien

Die Pharmakotherapie bei resistenter Hypertonie basiert auf den vier Hauptsubstanzgruppen, die von allen Gesellschaften empfohlen werden. Die Basis ist eine fixe Dreifachkombination aus AT1-Rezeptorblocker (ARB), Kalziumantagonist und Diuretikum. Hierfür stehen sinnvolle Kombinationspräparate in verschiedener Dosierung zur Verfügung (s. Kasten oben). Damit wird die Tablettenzahl minimiert und die Therapieadhärenz gefördert.

Die Vereinfachung des Medikamentschemas gilt als effektivste Einzelmaßnahme zur Verbesserung der Therapieadhärenz. Die Verwendung einer fixen Zweifachkombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum plus Kalziumantagonist ist sicher eine gute Alternative, erhöht aber die Tablettenzahl. Wird die volle Dosis ausgeschöpft und bei Bedarf ein moderner Betablocker, ein Alpha-Blocker oder ein Aldosteronantagonist hinzugefügt, kann so bereits mit zwei Tabletten

eine sehr effektive Vierfachkombination realisiert werden. Da die Anzahl der Tabletten und die Verträglichkeit für die Therapieadhärenz die wesentlichen Faktoren darstellen, ist die optimale Auswahl von überragender Bedeutung. Auch bei der Verordnung einer fixen Dreifachkombination sollte zunächst die niedrigere Dosierung zur Eingewöhnung zum Einsatz kommen, denn subjektiv unangenehme

Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig.

Sehr gute Daten liegen zum Doxazosin als zusätzliches (drittes) Antihypertensivum aus der ASCOT-Studie vor⁹: Danach ist Doxazosin effektiv, gut verträglich mit günstiger Wirkung auf den Lipidstoffwechsel und ohne Induktion einer Herzinsuffizienz.

Auch Spironolacton in niedriger Dosierung (25–50 mg) ist sehr effektiv als Zusatztherapie bei Patienten, die mit einem RAS-Hemmer noch nicht ausreichend kontrolliert waren.¹⁰ Erforderlich ist natürlich eine kurzfristige und regelmäßige Kontrolle der Elektrolyte.

Im Gegensatz zu den pharmakotherapeutischen Ansätzen hat die renale Denervierung in der ersten kontrollierten Studie bei resistenter Hypertonie (Simplicity HTN-3) versagt und ist damit keine Option mehr für die breite Anwendung.¹¹ ■

Prof. Dr. med. Martin Middeke
Hypertoniezentrum München
Hypertension Excellence Centre of the
European Society of Hypertension (ESH)
Herzzentrum Alter Hof, München
www.hypertoniezentrum.de
E-Mail: martin.middeke@gmx.de

Literatur in der Redaktion erhältlich