

# DIE 10-MINUTEN-SPRECHSTUNDE

**Trotz acht Medikamenten in 13 Einzeldosen**

## Blutdruck nicht im Griff

M. Middeke

Ein 71-jähriger, adipöser Patient (BMI 31,1 kg/m<sup>2</sup>) ist wegen schwer einstellbarer Hypertonie überwiesen worden, an der er schon seit Jahren leidet. Eine sekundäre Hypertonieform konnte bisher nicht gefunden werden.

Die bisherigen Untersuchungen ergaben als hypertensive Organschäden eine mäßige linksventrikuläre Hypertrophie und eine leichte Dilatation der Aortenwurzel sowie eine Verdickung des Intima-Media-Komplexes der Karotiden. Die Nierenfunktion war bisher normal. Weitere Diagnosen: Hypercholesterinämie und Operation eines Kolon-Ca.

Die ambulante Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM) ergibt einen Tagesmittelwert von 138/73 mmHg (< 135/85 mmHg), Puls 48/min und einen Nachtmittelwert von 133/67 mmHg, Puls 46/min unter einer Kombination von acht verschiedenen antihypertensiven Substanzen in 13 Einzeldosen über den Tag verteilt (**Tab. 1**). Die Einnahme von Spironolacton als neunte Substanz wird seit drei Wochen pausiert.

Tab. 1 Therapieplan

|                      |                  |
|----------------------|------------------|
| Lisinopril 20 mg     | 1-0-1-0          |
| Bisoprolol 10 mg     | ½-0-½-0          |
| Methyldopa 250 Stada | 0-1-0-0          |
| Amlodipin 10         | ½-0-½-0          |
| Moxonidin 0,4        | ½-0-0-1          |
| Torasemid 5          | 1-0-0-0          |
| Atacand 32           | ½-0-½-0          |
| Spironolacton 50     | Pause seit 3 Wo. |
| Rasilez 300 mg       | 1-0-0-0          |

Die Blutdruckwerte der ABDM sind in Anbetracht der Gesamtkonstellation mit nur leicht erhöhten systolischen Werten im akzeptablen Bereich. Der Therapieplan ist Ausdruck einer gewissen Verzweiflung und in mehrfacher Hinsicht nicht akzeptabel:

- Acht bis neun verschiedene anti-hypertensive Substanzen in 13 Einzeldosen stehen einer dauerhaften Therapieadhärenz im Wege.
- Die Kombination von drei verschiedenen RAAS-Hemmern (Lisinopril, Candesartan und Aliskiren) ist pharmakologisch nicht sinnvoll und kann die Nierenfunktion gefährden.
- Methyldopa (MD) als singuläre Dosis mittags ist nicht sinnvoll. MD hat eine relativ kurze Halbwertszeit und sollte bei entsprechender Indikation (z. B. Schwangerschaftshypertonie) in drei bis vier Einzeldosen gegeben werden.
- Der Betablocker ist angesichts der niedrigen Pulswerte überdosiert.
- Moxonidin hat eine relativ schwache antihypertensive Wirkung.

In der Folge wird der Blutdruck mittels Telemonitoring überwacht und die antihypertensive Medikation umgestellt: Reduktion von 13 auf 3 Einzeldosen einer 5-fach-Kombination (1 Spironolacton 25, ½ Bisoprolol 5 mg, 1 Amlodipin 10 + Valsartan 320 mg + 25 mg Hydrochlorothiazid, jeweils morgens). Diese Therapie



© Photographee.eu / stock.adobe.com

wird sehr gut vertragen, führt zur besseren Blutdruckeinstellung und Normalisierung der Pulsfrequenz. Der Patient wird ausführlich informiert, wie er seinen Blutdruck durch nicht-medikamentöse Maßnahmen senken kann: Gewichts-, Kochsalzreduktion, regelmäßige körperliche Bewegung/Ausdauertraining.

### Resistente oder schwer einstellbare Hypertonie?

Die übliche Definition einer resistenten Hypertonie, d. h. keine Blutdrucknormalisierung (< 140/90 mmHg) unter drei verschiedenen Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums bei der Messung in der Praxis/Klinik, ist völlig willkürlich und nicht mehr zeitgemäß. Die Bestimmung des Blutdrucks außerhalb der Praxis mittels ABDM oder die Selbstmessung, evtl. mit telemetrischer Übertragung (Telemonitoring), kann oft eine Pseudoresistenz aufdecken.

Es darf bezweifelt werden, ob es eine Resistenz im klassischen pharmakologischen Sinne gibt. Zwar gibt es Nonresponder für jede Antihypertensiva-Substanzklasse, je nach Definition der Ansprechrate, aber keine Resistenz gegen alle Klassen 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 (Tachy-

phylaxie) ist bei den Antihypertensiva der 1. Wahl nicht vorhanden.

Der Begriff resistente Hypertonie wurde leichtfertig aus dem englischen Sprachgebrauch übernommen. Auch „therapierefraktär“ impliziert eine gewisse Resistenz. Man sollte besser von einer „schwer einstellbaren Hypertonie“ sprechen. Eine mangelhafte Therapieadhärenz ist die häufigste Ursache einer unkontrollierten Hypertonie.

### Pharmakotherapie

Die Basis einer optimalen antihypertensiven Pharmakotherapie ist eine fixe Dreifachkombination aus einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) plus Kalziumantagonist plus Diuretikum in einer Tablette. Bei unzureichender Blutdruckeinstellung wird die zusätzliche Gabe eines Betablockers (bevorzugt Nebivolol), des Alpha-Blockers Doxazosin oder Spironolacton einzeln oder bei Bedarf kombiniert empfohlen (**Abb. 1**).

Mit der renalen Denervierung konnte keine signifikante Blutdruckreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Scheineingriff in der HTN-3-Studie erreicht werden. Im Vergleich mit der o. g. Kombinationstherapie ist die renale Denervierung unterlegen.

### Ursachenfahndung

Zunächst ist zu überprüfen, ob tatsächlich eine unkontrollierte Hypertonie

vorliegt, und mittels ABDM muss eine Pseudoresistenz ausgeschlossen werden. Wie oben beschrieben ist eine isolierte Blutdruckerhöhung während der Messung in der Praxis bei resisterter Hypertonie sehr häufig. Wird diese ausgeschlossen, ist eine mangelhafte Therapieadhärenz am wahrscheinlichsten.

Daneben sind weitere Aspekte zu berücksichtigen (**Tab. 2**). In allen Studien zur resisternten Hypertonie ist das auffällige Merkmal die Adipositas. Eine Gewichtszunahme kann bei einer zuvor gut eingestellten Hypertonie den Blutdruck wieder erhöhen. Das Schlafapnoe-Syndrom kommt häufig bei übergewichtigen Patienten vor. 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 spielt vor allem bei resisterter Hypertonie eine Rolle.

Neben Adipositas und Bewegungsman gel sind auch andere Lebensstilfaktoren wie Alkohol- und Drogenmissbrauch relevant. Multiple Medikamen teninteraktionen können zu einer kurzfristigen und vorübergehenden Blutdruckerhöhung führen oder die Blutdruckeinstellung dauerhaft erschweren. Zu berücksichtigen sind auch ein Abusus von vasokonstringierenden Nasentropfen, Appetitzügler u. a. m.

**Tab. 2 Ursachen der resisternten Hypertonie**

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

Eine sekundäre Hochdruckform sollte bei resisterter Hypertonie ausgeschlossen werden. Ein primärer Hyperaldosteronismus ist in einem unselektierten Hypertonikerkollektiv selten: Erhöhtes Aldosteron, niedriges Renin und ein erhöhter AR-Quotient wurden in einem großen deutschen Hypertonikerkollektiv nur in < 1,5% gefunden.

Die häufigste endokrine Störung, die in den letzten Jahren bei Hypertonikern gefunden wurde, ist ein sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Vitamin-D-Mangel. Als alleinige Hochdruckursache kommt diese nur selten in Betracht. Allerdings besteht eine enge Korrelation zwischen Vitamin-D-Mangel, dem Parathormonspiegel und einer systolischen Blutdruckerhöhung, die über Jahre und Jahrzehnte wirksam werden kann. Im Winter sollten daher Vitamin D und Parathormon kontrolliert und evtl. individuell substituiert werden.

### Abb. 1 Stufenschema für Pharmaka 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

#### → Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Martin Middeke  
Hypertoniezentrum München  
Excellence Centre of the European Society  
of Hypertension (ESH)  
Herzzentrum Alter Hof München  
Dienerstr. 12, D-80331 München  
E-Mail: Martin.Middeke@gmx.de