

# Was tun bei therapieresistenter Hypertonie?

Differenzialdiagnose und praktisches Vorgehen

Die arterielle Hypertonie wird von der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology (ESH/ESC) dann als therapieresistent bezeichnet, wenn durch Änderungen des Lebensstils und den Einsatz einer Kombination von mindestens drei Antihypertensiva der systolische und diastolische Blutdruck nicht genügend kontrolliert werden kann (1).

---

FLORIM CUCULI, STEFAN TOGGWEILER,  
PAUL ERNE

---

Eine genügende Kontrolle des Blutdrucks ist erreicht, wenn bei hypertensiven Patienten ohne Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz Blutdruckwerte systolisch  $< 140$  mmHg und diastolisch  $< 90$  mmHg erreicht werden. Für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (Diabetes, Niereninsuffizienz) gelten niedrigere Zielwerte (systolisch  $< 130$  mmHg, diastolisch  $< 80$  mmHg) (2). Um die Diagnose einer Therapieresistenz zu stellen, wird in den amerikanischen Richtlinien verlangt, dass eines der eingesetzten Medikamente ein Diuretikum ist (3).

## Prävalenz

Die genaue Prävalenz der therapieresistenten Hypertonie ist nicht bekannt. Aus grossen prospektiven Studien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie weiss man, dass bei zirka 90 Prozent der Patienten ein diastolischer Blutdruck von  $< 90$  mmHg erreicht wird. Beim systolischen Blutdruck werden Werte  $< 140$  mmHg nur bei 60 Prozent der Patienten erreicht (4, 5). In einer Anti-Hirnschlagskampagne der Schweizerischen Herzstiftung in der Zentralschweiz im Jahr 2001 waren 68 Prozent der Teilnehmer mit bekannter und behandelter arterieller Hypertonie nicht kontrolliert (systolisch  $> 140$  mmHg, diastolisch  $> 90$  mmHg) (6). Allerdings wissen wir hier nicht, wie gut

die Compliance war und ob wirklich auch eine Dreifachkombination als Therapie eingesetzt wurde. Eine resistente beziehungsweise schwierig zu kontrollierende arterielle Hypertonie wird häufiger bei über 60-Jährigen als bei jüngeren Patienten diagnostiziert (7).

## «Weisskittelhypertonie» ausschliessen, Substanzklassen testen

Bevor die definitive Diagnose einer therapieresistenten Hypertonie gestellt wird, sollte der Nachweis einer echten arteriellen Hypertonie erbracht werden. Durch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung kann eine sogenannte Weisskittelhypertonie (white coat hypertension) ausgeschlossen werden. In einer Studie hatte ein Drittel der Patienten mit vermeintlich therapieresistenter Hypertonie akzeptable Mittelwerte von 130/85 mmHg in den 24-Stunden-Blutdruckmessungen (8).

Es ist hilfreich, wenn man sich bei schwierig einzustellender Hypertonie die Zeit nimmt, die Wirkung der verschiedenen Substanzklassen einzeln zu erfassen. Dazu verordnet man dem Patienten jeweils während einiger Wochen eine Monotherapie in beliebiger Reihenfolge eines ACE-Hemmers (A), Betablockers (B), Kalziumantagonisten (C) und Diuretikums (D) oder kürzt dies nach einer AB/CD-Regel ab, da die Effektivität von A und B sowie C und D gut korrelieren (9), und notiert sich die blutdrucksenkende Wirkung sowie allfällige Nebenwirkungen. Wenn man so Wirkung und Nebenwirkung der einzelnen Substanzklassen einzeln dokumentiert hat, kann man die effektivsten Substanzen zur wirkungsvollen Blutdrucksenkung kombinieren.

## Ursachen und Abklärung der therapieresistenten Hypertonie

Die therapieresistente Hypertonie fordert den betreuenden Arzt und öffnet ihm eine weite Differenzialdiagnose, die mit der A-Regel zusammengefasst werden kann:

- Adipositas
- Adherence (Compliance)
- Apnoe (Schlafapnoe)
- andere blutdruckwirksame Substanzen und pharmakologische Interaktionen
- Aldosteron (primärer Hyperaldosteronismus)
- andere, also sekundäre Ursachen der Hypertonie.

Die Compliance des Patienten stellt ein wichtiges Problem in



Dr. F. Cuculi



Dr. S. Toggweiler



Prof. P. Erne

der Diagnose der therapieresistenten Hypertonie dar. Der Nachweis der Noncompliance ist oft schwierig und kann die Arzt-Patienten-Beziehung auf eine harte Probe stellen. Das Zählen der Tabletten und die Kontrolle der Herzfrequenz unter Beta-blockade können Hilfsmittel darstellen, um den Verdacht einer Noncompliance zu erhärten. In solchen Fällen ist es hilfreich, auch eine Anamnese des Umfelds zu erheben und die Angehörigen in die Therapie mit einzubeziehen.

Die Patienten sollten regelmässig nach der Einnahme weiterer Medikamente gefragt werden. Die *Tabelle* listet die wichtigsten Substanzen auf, die den Blutdruck beeinflussen und eine Therapieresistenz vortäuschen können. Dazu sollte auch an eine mögliche Enzyminduktion durch zusätzliche Medikamente gedacht werden. So kann beispielsweise die Einnahme von Rifampicin den Abbau von Betablockern, Kalziumantagonisten und einigen ACE-Hemmern beschleunigen.

### Sekundäre Ursachen der arteriellen Hypertonie

Sollte sich die Einstellung der arteriellen Hypertonie als schwierig oder unmöglich erweisen, muss an das Vorhandensein einer sekundären Ursache gedacht werden. In einer Studie mit über 4000 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie konnte bei immerhin 10 Prozent der Patienten eine sekundäre Ursache nachgewiesen werden. Der Anteil der sekundären Hypertonien stieg bei den über 60-Jährigen sogar auf 17 Prozent an (10).

#### Primärer Hyperaldosteronismus und obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)

Im Gegensatz zu früheren Studien, in denen die Prävalenz des primären Hyperaldosteronismus (PA) bei Hypertonikern auf weniger als 1 Prozent geschätzt wurde, geht man heute davon aus, dass 5 bis 10 Prozent der Patienten mit mässiger Hypertonie einen Hyperaldosteronismus aufweisen. Bei therapieresistenten Hypertonikern beträgt die Prävalenz sogar 20 Prozent (11). Häufig findet man bei PA eine anderweitig nicht erklärbare Hypokaliämie. Durch Bestimmung des Quotienten der Aldosteron- und Reninaktivität im Plasma ist ein effektives Screening des PA möglich. Der negativ prädiktive Wert

ist auch bei bereits installierter antihypertensiver Therapie sehr hoch. Bei positivem Resultat muss nach einer autonomen Aldosteronsekretion gefahndet werden. Dafür wird das Aldosteron im Plasma am Morgen vor dem Aufstehen und nach vier Stunden Stehen bestimmt. Patienten mit einem Nebennierenadenom haben normalerweise einen Wert  $> 20 \mu\text{g/dl}$  vor dem Aufstehen, der durch die

aufrechte Position nicht beeinflusst wird (autonome Sekretion). Patienten mit Nebennierenhyperplasie haben initial einen Wert  $< 20 \mu\text{g/dl}$ , der nach dem Stehen steigt. Durch den zusätzlichen Einsatz einer Bildgebung des Abdomens (Computertomografie) kann zwischen einer bilateralen adrenalen Hyperplasie und einer fokalen Neoplasie unterschieden werden. Diese Unterscheidung ist wichtig, da die bilaterale adrenale Hyperplasie durch Aldosteronantagonisten und die fokale Neoplasie (meistens Adenom) durch eine Resektion des Tumors behandelt wird.

Ein OSAS kann häufig zu einer therapieresistenten Hypertonie führen (12, 13). Der genaue Pathomechanismus der Therapieresistenz ist nicht bekannt. Möglicherweise spielt eine erhöhte Exkretion von Aldosteron eine Rolle (14). Tierexperimente haben gezeigt, dass rezidivierende akute Hyperkapnien und Hypoxien zu einer Renin-unabhängigen Erhöhung der Aldosteronkonzentration im Serum führen (15). Hilfreich bei der Diagnose des OSAS ist die Anamnese und Fremdanamnese, in welcher nach Müdigkeit und Einschlafneigung tagsüber gefragt wird. Ebenso können ein adipöser Habitus und ein grosser Halsumfang auf ein OSAS hinweisen. Bei Verdacht sollte die Diagnose im Schlaflabor bestätigt werden.

#### Renale Ursachen der therapieresistenten Hypertonie

Neben dem primären Hyperaldosteronismus und dem OSAS stellen renale Erkrankungen eine wichtige Ursache therapieresistenter Hypertonie dar. Infrage kommen renoparenchymatöse und renovaskuläre Erkrankungen. Die häufigsten renoparenchymatösen Erkrankungen sind die diabetische Nephropathie und die hypertensive Nephrosklerose. Ein erhöhtes Kreatinin und/oder das Vorhandensein einer Proteinurie lenken im klinischen Alltag die Aufmerksamkeit auf eine renoparenchymatöse Ursache. Eine Nierenarterienstenose ist meistens durch Atherosklerose bedingt. Bei jüngeren Patienten, besonders bei jungen Frauen, sollte auch an die fibromuskuläre Dysplasie gedacht werden. Während die Behandlung der fibromuskulären Dysplasie mittels Angioplastie häufig zu einer Normalisierung des Blutdrucks führt, sinkt der Blutdruck nach

Dilatation einer atherosklerotisch verengten Nierenarterie kaum ab. Das Ansprechen auf die medikamentöse antihypertensive Therapie wird aber verbessert, und der weitere Funktionsverlust der Niere kann verzögert werden.

**Adipositas**

Adipositas und Hyperinsulinismus können die Wirkung der antihypertensiven Therapie reduzieren. Insulin verursacht eine Hypertrophie der glatten Muskulatur in den Widerstandsgefässen, was zu einem erhöhten peripheren Widerstand führt (16, 17). Da Patienten mit Adipositas für ein OSAS prädisponiert sind, ist eine Überlappung möglich. Es ist bekannt, dass sich eine Gewichtsabnahme und die damit verbundene Verminderung der Insulinresistenz positiv auf die arterielle Hypertonie auswirken können.

**Alkohol**

Während kleine Mengen von Alkohol (bis zwei Drinks pro Tag) einen vasodilatierenden Effekt haben, führen höhere Mengen zu einer Erhöhung des Blutdrucks. Ein Konsum von mehr als 30 ml Alkohol pro Tag erhöht den Blutdruck und somit das kardiovaskuläre Risiko (18).

**Phäochromozytom**

Falls der hypertensive Patient über episodische Blässe, Kopfschmerzen und Palpitationen klagt, sollte an ein Phäochromozytom gedacht werden. Das Phäochromozytom stellt eine insgesamt eher seltene Ursache der sekundären Hypertonie dar (< 0,5%). Erfolgt die Bestimmung der Katecholamine im Urin und der Plasmametanephriene während eines Anfalls, hat man gute Chancen, erhöhte Werte zu erhalten. Auch hier ist zur weiteren Abklärung eine bildgebende Diagnostik des Abdomens (meistens Computertomografie) empfehlenswert.

**Schilddrüsenpathologien, Hyperparathyreoidismus und Cushing-Syndrom**

Dysfunktionen der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse sind reversible Ursachen einer sekundären Hypertonie. Während sich Patienten mit einer Thyreotoxikose mit einer systolisch betonten Hypertonie vorstellen, findet man beim Hypothyreoidismus eine diastolische Hypertonie. Die meisten Patienten mit

Hyperparathyreoidismus werden zufällig nach einer Routineuntersuchung des Kalziums diagnostiziert. Bei einer therapieresistenten Hypertonie sollten deshalb sowohl das TSH und das fT4 wie auch das Kalzium routinemässig bestimmt werden. Striae, Adipositas (Stammfettsucht) und Muskelschwäche sind typische klinische Zeichen eines Cushing-Syndroms. Bei Verdacht sollten die Cortisolwerte im Urin sowie ein Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt werden.

**Aortenisthmusstenose**

Obwohl selten (< 0,5%), sollte wegen der Einfachheit der Diagnose eine Aortenisthmusstenose ausgeschlossen werden. Typischerweise sind die Fusspulse bei diesen Patienten nicht palpabel, und der an den Waden gemessene Blutdruck ist im Vergleich zur Messung am Arm deutlich reduziert. Zusätzlich kann häufig ein Systolikum im Bereich des linken Hemithorax auskultiert werden. Bei klinischem Verdacht sollte als erster Schritt eine Echokardiografie durchgeführt werden.

**Praktisches Vorgehen bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie**

Zusammenfassend kann folgende Checkliste zur Führung von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie benutzt werden:

- Der Patient soll zur Blutdruckselbstmessung angehalten und die Effektivität soll mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung dokumentiert werden.
- Ausschluss einer sekundären Hypertonie. Rasche und konsequente Intervention bei Nonadherence, Adipositas, Schlafapnoe und Alkoholüberkonsum.
- Frühe Dokumentation der Effektivität und des Nebenwirkungsprofils der einzelnen Substanzklassen.
- Kombination der individuell effektivsten Substanzen, Zugabe von Diuretika und Einbezug von Pharmaka, die nicht zur ersten Wahl gehören (beispielsweise zentral wirksame Vasodilatoren wie Moxonidin [Physiotens®], Doxazosin [Cardura®], Clonidin [Catapresan®]).
- Abklärung und Behandlung der begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren (Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus).

Trotzdem bleiben Abklärung und Therapie der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie für den Praktiker eine Herausforderung. Eine genaue Anamnese und fundierte klinische Untersuchung sind dabei ebenso unerlässlich wie eine vertrauensvolle Beziehung zwischen Arzt und Patient. ■

*Korrespondenzadresse:*

**Prof. Dr. med. Paul Erne**  
**Chefarzt Kardiologie, Kantonsspital Luzern**  
**Tel. 041-205 51 06, Fax 041-205 22 34**  
**E-Mail: paul.erne@ksl.ch**

Interessenkonflikte: keine

Das Literaturverzeichnis kann beim Verlag angefordert werden: info@rosenfluh.ch

Erstpublikation in «TMJ» 4.07.

Tabelle:

**Substanzen, die den Blutdruck beeinflussen oder eine Therapieresistenz vortäuschen**

Sympathomimetika	Ephedrin, Kokain, Amphetamine
Phytopharmaka	Ginseng, Yohimbin
«Antirheumatika»	NSAID, Steroide
andere	Appetitzügler, Erythropoietin, Antikonzeptiva, Lakritze