

Therapierefraktäre Hypertonie: Was tun?

Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten

Patienten mit therapieresistenter Hypertonie trotz Dreifachtherapie mit Blutdrucksenkern inklusive Diuretikum sind auch in der Hausarztpraxis häufig. Oft handelt es sich aber nur scheinbar um ein echtes Versagen der Medikation. Stattdessen steckt meist eine mangelnde Therapieadhärenz oder eine ungünstige Kombination von Antihypertensiva dahinter. Interventionelle Verfahren lösen das Problem deshalb eher selten.

Martin Hausberg

Unter therapieresistenter Hypertonie ist konkret ein arterieller Hochdruck zu verstehen, der auch mit 3 verschiedenen Antihypertensivaklassen in ausreichender Dosierung einschliesslich eines Diuretikums nicht auf den Zielblutdruckwert eingestellt werden kann (1). Nach dem bislang allgemein üblichen Blutdruckzielwert von < 140/90 mmHg betrifft dies etwa 10 bis 15 Prozent aller Patienten mit Hypertonie. Die Inzidenz pro Jahr (d. h. bislang unter antihypertensiver Kombinationstherapie ausreichend eingestellte, nun nicht mehr kontrollierte Hypertonie) beträgt etwa 2 Prozent (2). Mit strikteren Blutdruckzielen (z. B. < 130/80 mmHg) steigt der Anteil der Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie (vgl. *Kasuistik*) erheblich auf bis zu 40 Prozent (3).

Charakteristika der therapierefraktären Hypertonie

Bei etwa einem Viertel der Patienten ist lediglich der Praxisblutdruck nicht ausreichend kontrolliert (sogenannte Weisskittelhypertonie), aber die Mittelwerte in der 24-Stunden-Blutdruckmessung liegen im Zielbereich. Insofern ist diese Kontrolle für die Diagnose einer therapierefraktären Hypertonie entscheidend. Praxisblutdruckmessungen und auch Blutdruckselbstmessungen der Patienten reichen dafür nicht aus.

MERKSÄTZE

- ▶ Meist liegt eine ungünstige Kombination von Antihypertensiva vor: fehlendes Diuretikum, zwei Blutdrucksenker einer Substanzklasse, Reserveantihypertensiva unter Verzicht auf Antihypertensiva der ersten Wahl (RAS-Blocker, Kalziumantagonisten, Thiaziddiuretika).
- ▶ Die Therapieadhärenz ist wichtig, langfristig aber nur bei der Hälfte der Patienten umsetzbar.
- ▶ Die interventionelle Hochdrucktherapie bleibt umstritten, relevante blutdrucksenkende Effekte (um 10/5 mmHg) lassen sich meist auch mit ausreichend dosierten Antihypertensiva erreichen.

Oft ist nur der systolische Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert, vor allem bei älteren Patienten mit erhöhtem Pulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck), was an deren erhöhter arterieller Gefässsteifigkeit liegt. Um unter Therapie den diastolischen Blutdruck nicht auf < 70 mmHg zu senken – wie in den neuen Hypertonieleitlinien der ESH und der ESC empfohlen (4) –, müssen bei älteren Patienten mit erhöhter arterieller Gefässsteifigkeit häufig systolische Blutdruckwerte von > 140 mmHg toleriert werden.

Besonders bei erhöhter Gefässsteifigkeit und entsprechend hoher Blutdruckamplitude besteht ein höheres Risiko für eine orthostatische Hypotonie, das heisst einen Abfall des systolischen Blutdrucks auf < 110 mmHg nach mehr als einer Minute Stehen. Diese Erkrankung ist mit einem erhöhten Sturzrisiko, einem höheren kardiovaskulären Risiko sowie einem erhöhten Risiko für eine demenzielle Entwicklung assoziiert (5). Somit sollte eine orthostatische Hypotonie unter Therapie vermieden und bei Risikopatienten beziehungsweise entsprechenden anamnestischen Angaben der Blutdruck auch im Stehen gemessen werden.

Im Übrigen sind Patienten mit symptomatischer orthostatischer Hypotonie im Allgemeinen nicht therapieadhärent und reduzieren selbstständig die antihypertensive Medikation. Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie sind weiterhin dadurch charakterisiert, dass sie Lebensstiländerungen meist nicht umsetzen können. Sie sind häufig übergewichtig und haben einen hohen Salz- und Alkoholkonsum.

Sekundäre Hypertonie

Bei bis zu 20 Prozent der Patienten findet sich eine sekundäre Hypertonieform, vor allem eine primäre Nierenerkrankung, eine hämodynamisch relevante Nierenarterienstenose, ein primärer Hyperaldosteronismus oder ein obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Adipositas und Hypertonie. Sehr selten sind Phäochromozytom, Hyperkortisolismus, manifeste Hyperthyreose, Aortenisthmusstenose oder monogenetische Hypertonieformen. Wichtig sind Pharmaka, welche die Wirkung von Antihypertensiva abschwächen, hier vor allem nicht steroidale Antiphlogistika und orale Antikonzeptiva. Das zeigt: Bei einer therapierefraktären Hypertonie

ist ein strukturiertes Vorgehen erforderlich, und man sollte Hypertonespezialisten hinzuziehen, vor allem um sekundäre Hypertonieformen auszuschliessen.

Stationäre Abklärung?

Bei scheinbar therapieresistenter Hypertonie und der Gabe vieler Antihypertensiva sind zur Adhärenzkontrolle, zur weiterführenden Diagnostik und zur Therapieeinstellung häufig eine stationäre Abklärung und Therapie unverzichtbar. Bei einer therapieresistenten Hypertonie müssen demnach die Blutdruckeinstellung objektiviert (24-Stunden-Blutdruckmessung) und sekundäre Hypertonieformen ausgeschlossen werden. Auch benötigen diese Patienten ein Hypertoneschulungsprogramm, um das Umsetzen von Lebensstiländerungen und die Adhärenz für therapeutische Massnahmen zu fördern.

Antihypertonika richtig kombinieren

Bei einem Grossteil der Patienten mit scheinbar therapieresistenter Hypertonie ist leider eine ungünstige Kombination von Antihypertensiva zu finden. Häufig fehlt ein Diuretikum, und es werden 2 Antihypertensiva aus derselben Substanzklasse sowie Reserveantihypertensiva unter Verzicht auf Antihypertensiva der ersten Wahl (Blocker des Renin-Angiotensin-Systems [RAS], Kalziumantagonisten, Thiaziddiuretika) eingesetzt. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass nur bei der Hälfte der Patienten mit scheinbar therapieresistenter Hypertonie eine optimale antihypertensive Kombinationstherapie verordnet worden war (6).

Therapieadhärenz verbessern

Adhärenz ist bei vielen chronischen Erkrankungen ein grosses Problem, auch bei der arteriellen Hypertonie. Eine Vielzahl von Studien belegt, dass nach einem Jahr nur etwa 50 Prozent der Patienten die ärztlich verordnete Therapie

fortführen (7). Die andere Hälfte hat diese entweder selbst abgesetzt oder modifiziert. Häufige Gründe sind eine mangelnde Einsicht in die notwendige Dauertherapie, vermutete Nebenwirkungen, Angst vor chronischer Intoxikation und zu komplizierte Medikationsschemata. Reine «Vergesslichkeit» ist bei weniger als der Hälfte der Patienten die Hauptursache für Nonadhärenz. Deren Ausmass ist leider bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie nicht geringer. Jung et al. konnten durch die Analyse von Urinproben auf die Präsenz von Antihypertensiva beziehungsweise deren Metabolite zeigen, dass mehr als die Hälfte der Personen mit scheinbar therapieresistenter Hypertonie ihre Antihypertensiva nicht wie verordnet einnahmen (8).

Die Verbesserung der Therapieadhärenz ist also entscheidend. Eine Massnahme mit gut erwiesener Wirksamkeit sind Fixkombinationen bei gleichzeitig einfachem Verordnungsschema – etwa RAS-Blocker, Kalziumantagonist und Thiaziddiuretikum in einer Tablette, die einmal täglich gegeben wird (9).

Je mehr Tabletten eingenommen werden müssen, desto geringer ist die Therapietreue, wobei Patienten dann oft wesentliche Medikamente weglassen und weniger wichtige fortführen. Dies wird begünstigt durch wechselnde Generika eines Wirkstoffs: Die Tabletten sehen jedes Mal anders aus. Weitere Optionen für eine bessere Therapietreue sind in klinischer Erprobung, zum Beispiel regelmässige Erinnerungen per Smartphone.

Interventionelle Verfahren bringen wenig

Seit etwa 10 Jahren haben sich Methoden der interventionellen Hochdrucktherapie etabliert, hier vor allem die renale Denervierung, gefolgt von der Barorezeptoraktivierung. Erstere ist ein Kathetereingriff, bei dem Sonden in beide Nierenarterien eingebracht und die sympathischen Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterien verödet werden. Bei der Barorezeptoraktivierung handelt es sich um ein unter die Haut implantiertes Aggregat, vergleichbar mit einem Schrittmacher, das mittels Elektroden die Barorezeptoren in beiden Karotissinus – mit der aktuellen Version nur noch in einem Karotissinus – stimuliert und den Blutdruck senkt.

In ersten nicht kontrollierten Studien liess sich bei therapieresistenter Hypertonie mit beiden Verfahren eine erhebliche Blutdrucksenkung dokumentieren (40 mmHg systolisch, 20 mmHg diastolisch). Kontrollierte Studien konnten diese bedeutenden Effekte leider nicht bestätigen.

In einer kontrollierten Studie zur Barorezeptoraktivierungstherapie betrug die Blutdrucksenkung im Vergleich zur scheinbehandelten Kontrollgruppe (Barorezeptoraktivierungsaggregat implantiert, aber noch nicht aktiviert) weniger als 10 mmHg systolisch, sodass der primäre Endpunkt der Studie nicht erreicht wurde. Ein sekundärer Endpunkt (höhere Kontrollrate der Hypertonie durch Barorezeptoraktivierung) konnte jedoch erzielt werden (10).

Kontrollgruppen mit Scheinbehandlung (Nierenarterienangiografie ohne Energieabgabe) wurden auch für die renale Denervierung gefordert – und relativierten die Wirksamkeit der Methode erheblich. Zum Beispiel war in der 2014 publizierte Simplicity-HTN-3-Studie (11) die Blutdrucksenkung in der Interventions- nicht höher als in der Scheinbehandlungsgruppe. Das führte zu einem drastischen Rückgang

Fallbericht

Überforderte Hochdruckpatientin

Eine 37-jährige Patientin mit therapieresistenter Hypertonie und unter 8 verschiedenen Antihypertensiva (Ramipril, Candesartan, Torasemid, Bisoprolol, Spironolacton, Amlodipin, Doxazosin, Moxonidin) sowie mit Blutdruckwerten um 200/100 mmHg wurde stationär eingewiesen. Jahre zuvor hatte sie sich bereits einem neurochirurgischen Eingriff zur Hypertoniebehandlung (mikrovaskuläre Dekompression der ventrolateralen Medulla [16]) unterzogen – mit temporären neurologischen Ausfällen (Hemiparese) nach dieser Operation. Unter stationären Bedingungen wurden die oralen Antihypertensiva pausiert. Um den vermuteten pathogenetischen Einfluss einer exzessiven Sympathikusaktivierung bei dieser Patientin zu untersuchen, wurde Clonidin parenteral appliziert. Unter gering dosiertem Clonidin subkutan als Monotherapie kam es bei ihr zu einem Blutdruckabfall auf 90/60 mmHg. Die weitere Aufarbeitung zeigte eine komplette Nonadhärenz dieser Patientin, die durch ihre familiäre Situation – Erziehung von drei Kindern, ständig abwesender Ehemann – überfordert war. Die schwere arterielle Hypertonie einschliesslich der nebenwirkungsreichen Therapie (z. B. temporäre Hemiparese nach neurochirurgischem Eingriff) stellte für sie einen sekundären Krankheitsgewinn dar.

dieser Therapieform weltweit, die man bis 2014 besonders in Deutschland an vielen Tausend Patienten vorgenommen hatte.

Allerdings wies die Simplicity-HTN-3-Studie mehrere methodische Mängel bei der Durchführung der Prozedur auf, vor allem bei der Charakterisierung der Patienten. Diese zeigten vor Studieneinschluss häufig nur eine geringe Therapieadhärenz und begannen die adäquate medikamentöse Hypertonietherapie erst nach Studieneinschluss und nach renaler Denervierung oder Scheineingriff.

Methoden zur interventionellen Hochdrucktherapie bleiben der therapierefraktären Hypertonie vorbehalten. Viele Studien zeigten aber, dass sich die Effektivität der interventionellen Therapie häufig nur schwer bei gleichzeitiger antihypertensiver Medikamententherapie und mangelnder Adhärenz beurteilen lässt. Die neueren Hypertonieleitlinien empfehlen interventionelle Verfahren deshalb nicht mehr für die allgemeine Patientenversorgung, sondern vorerst nur noch in kontrollierten Studien.

Um die Effektivität interventioneller Hochdrucktherapie per se zu etablieren, ist diese am besten bei medikamentös unbehandelten Patienten zu prüfen (Kontrollgruppe mit Scheinbehandlung). Mit diesem Design liegen mittlerweile 2 Studien mit medikamentös unbehandelten Patienten mit milder arterieller Hypertonie vor. Beide Studien verwenden die Technik der renalen Denervierung, aber mit unterschiedlichem Ansatz (Spyral-HTN-OffMed-Radiofrequenzablation mit modifiziertem spiralförmigem Katheter [12] und Radiance-Solo-Denervierung durch hochenergetischen Ultraschall [13]). Die Ergebnisse beider Studien sind ähnlich. Es wurde in der Interventions- im Vergleich zur Scheininterventionsgruppe eine Blutdrucksenkung von etwas weniger als 10/5 mmHg (Praxisblutdruckmessung) erzielt, in der 24-Stunden-Blutdruckmessung war der Unterschied etwas geringer. Weniger als die Hälfte der Patienten mit milder Hypertonie war nach der renalen Denervierung kontrolliert, das heisst, diese war für die Mehrheit nicht ausreichend zur adäquaten Blutdruckeinstellung.

Diese Studien belegen einmal mehr, dass eine interventionelle Hochdrucktherapie allein meist nicht ausreicht. Die Patienten benötigen also in jedem Fall eine medikamentöse antihypertensive Therapie und eine Lebensstiländerung. Eine gute Adhärenz ist hier entscheidend. Die Hypertoniekontrolle durch eine einmalige Behandlung bleibt für die grosse Mehrheit der Patienten eine Illusion.

Nachdem die meisten neueren Studien zur renalen Denervierung mit einem Scheineingriff in der Kontrollgruppe bei medikamentös behandelten Hypertonikern keinen signifikanten Interventionseffekt gezeigt haben, gibt es nun neue Studien mit einem optimierten Interventionsalgorithmus und strikter Adhärenzkontrolle. Vorläufige Daten einer

Studie zur renalen Denervierung (Spyral-HTN-ONMed-Radiofrequenzablation) zeigen eine um etwa 10/5 mmHg stärkere Blutdrucksenkung (Praxismessung) in der Interventionsgruppe bei medikamentös vorbehandelten hypertensiven Patienten (14). Die Rekrutierung für eine weitere Studie (Radiance-Trio, renale Denervierung durch hochenergetischen Ultraschall) läuft derzeit noch (15).

Offenbar scheint – laut den neuesten kontrollierten Studien mit Scheinintervention – der blutdrucksenkende Effekt der renalen Denervierung bei etwa 10/5 mmHg (Praxismessung) zu liegen, sowohl bei medikamentös unbehandelten Patienten mit milder arterieller Hypertonie als auch bei medikamentös vorbehandelten mit laufender antihypertensiver Pharmakotherapie. Interessanterweise zeigt die Barorezeptoraktivierung in kontrollierten Studien mit Scheinintervention eine Blutdrucksenkung in ähnlicher Grössenordnung.

Zusammenfassung

- ▲ Die Therapietreue bei arterieller Hypertonie ist allgemein gering und langfristig nur bei 50 Patienten der Patienten gegeben. Das gilt besonders bei therapierefraktärer Hypertonie, also bei einem Blutdruck, der durch 3 adäquat dosierte Antihypertensiva einschliesslich Diuretikum nicht kontrolliert ist.
- ▲ Um die Adhärenz zu steigern, eignen sich unter anderem eine Hypertonieschulung und einfache Therapieregime mit Fixkombinationen.
- ▲ Der Stellenwert der interventionellen Hochdrucktherapie ist umstritten. Deshalb sollte sie zurzeit nur innerhalb kontrollierter Studien – mit Scheininterventionsgruppe – erfolgen. Erste gut kontrollierte Studien mit optimiertem Interventionsalgorithmus belegen reproduzierbar einen blutdrucksenkenden Effekt von etwa 10/5 mmHg in der Praxisblutdruckmessung, was auch durch ein Antihypertensivum in ausreichender Dosierung möglich ist. Eine Heilung der Hypertonie durch interventionelle Verfahren ohne antihypertensive Pharmakotherapie gelingt nur bei ganz wenigen Patienten.

Prof. Dr. med. Martin Hausberg
 Medizinische Klinik I
 Städtisches Klinikum Karlsruhe
 D-76133 Karlsruhe
 E-Mail: martin.hausberg@klinikum-karlsruhe.de

Interessenlage: Der Autor hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in doctors|today 1/2021. Der leicht bearbeitete Nachdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Acelajado MC et al.: Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(1):7-12.
2. Daugherty SL et al.: Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-1642.
3. Smith SM et al.: Incidence, prevalence, and predictors of treatment-resistant hypertension with intensive blood pressure lowering. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(6):825-834.
4. Williams B et al.: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension (published correction appears in *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):226). *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
5. Rawlings AM et al.: Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology*. 2018;91(8):e759-e768.
6. Egan BM et al.: Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013;62(4):691-697.
7. Vrijens B et al.: Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114-1117.
8. Jung O et al.: Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):766-774.
9. Webster R et al.: Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial (published correction appears in *JAMA*. 2018 Nov 13;320[18]:1940). *JAMA*. 2018;320(6):566-579.
10. Bisognano JD et al.: Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765-773.
11. Bhatt DL et al.: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-1401.
12. Townsend RR et al.: Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-2170.
13. Azizi M et al.: Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial (published correction appears in *Lancet*. 2018 Sep 8;392[10150]:820). *Lancet*. 2018;391(10137):2335-2345.
14. Kandzari DE et al.: Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-2355.
15. Mauri L et al.: A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: The RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs. *Am Heart J*. 2018;195:115-129.
16. Frank H et al.: Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke*. 2009;40(1):47-51.