Thieme

Therapieresistente und -refraktäre Hypertonie

Rainer Düsing

Die resistente Hypertonie ist primär eine diagnostische Herausforderung: Patienten mit wirklicher Therapieresistenz müssen identifiziert und eine sekundäre Hypertonieform muss nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Dieser Beitrag zeigt, wie Praxishypertonie und Non-Adhärenz ausgeschlossen werden, wie häufig sekundäre Hypertonieformen vorliegen und welche Möglichkeiten bei einer „wirklichen" Therapieresistenz bestehen.

Resistente und refraktäre Hypertonie: Definitionen

Die früher übliche Verwendung des Begriffs „schwer einstellbare Hypertonie" ist mittlerweile einer neuen, besser definierten Terminologie gewichen. So wird als Therapieresistenz (resistant hypertension) die Situation gekennzeichnet, bei der unter angemessenen Allgemeinmaßnahmen und einer medikamentösen Therapie mit mindestens 3 antihypertensiven Substanzen aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen inklusive eines Diuretikums kein Blutdruckabfall auf Werte systolisch < 140 mmHg und/oder diastolisch < 90 mmHg in der Praxis erreicht wird. Eine erweiterte Definition der Therapieresistenz umfasst auch solche Patienten, bei denen der Blutdruck mit 4 und mehr Medikamenten normalisiert ist [1, 2]. Eine Non-Adhärenz mit der medikamentösen Therapie sollte ausgeschlossen sein. Weiterhin sollte die Therapieresistenz durch eine „Out-of-Office"-Blutdruckmessmethode, ambulante Blutdruckmessung (ABDM) oder Heimblutdruckmessung (HBDM) bestätigt sein. Nachteil dieser neuen Terminologie ist die Suggestion von therapeutischer Kapitulation in dem Sinne, dass nun keine weiteren medikamentösen Therapieoptionen bestehen würden.

Als therapierefraktär (refractory hypertension) wird eine Hypertonie bezeichnet, wenn der Praxisblutdruck trotz Einnahme von mindestens 5 antihypertensiven Medikamenten aus verschiedenen Wirkstoffklassen inklusive eines lang wirksamen Thiazid-artigen Diuretikums (z. B. Chlortalidon) und eines Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (z. B. Spironolacton) nicht unter 140/90 mmHg absinkt. Es handelt sich bei der therapierefraktären Hypertonie also um eine Untergruppe der Therapieresistenz, in der extreme Therapieversager zusammengefasst werden [2].

Kann als Ursache einer vermeintlichen Therapieresistenz eine inadäquate medikamentöse Therapie, eine suboptimale Adhärenz mit der Therapie, eine Praxishypertonie oder eine nicht leitliniengerechte Praxisblutdruckmessung identifiziert werden, wird diese als Pseudoresistenz (pseudo resistance) bezeichnet und von der „wirklichen" oder „echten" Resistenz (true resistance) unterschieden [1, 2]. Der Begriff „apparente" (apparent) Therapieresistenz fasst Pseudoresistenz und wirkliche Resistenz zusammen. Solange eine Pseudoresistenz nicht ausgeschlossen ist, sollte daher von einer apparenten Therapieresistenz gesprochen werden.

ABKÜRZUNGEN

ABDM	ambulante Blutdruckmessung
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
HBDM	Heimblutdruckmessung
HCT	Hydrochlorothiazid
MEMS	Medication Event Monitoring System
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor

Merke

Der Begriff „apparente Therapieresistenz" fasst Pseudoresistenz und echte Therapieresistenz zusammen. Er sollte vor Ausschluss einer Pseudoresistenz verwendet werden.

Prävalenz von „apparenter" und „wirklicher" Therapieresistenz

Angaben zur Prävalenz der resistenten Hypertonie variieren zwischen 5 und 30 % der medikamentös behandelten Patienten [1]. Diese hohe Variation ist auf unterschiedliche Definitionen, Methoden der Adhärenz-Ermittlung und untersuchte Patientenpopulationen zurückzuführen. Bei Anwendung der oben genannten Definition schätzt die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Society of Hypertension (ESH) die Prävalenz der wirklichen Therapieresistenz auf unter 10 % [1]. In der aktuellen US-amerikanischen Leitlinie

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

wird einer Metaanalyse folgend eine Prävalenz der Therapieresistenz von 13 % angegeben [2, 3]. In einem dieser Angabe zugrunde liegenden systematischen Review wurde jedoch in den meisten eingeschlossenen Studien eine Pseudoresistenz durch insuffiziente Medikation, Praxishypertonie oder Non-Adhärenz mit der medikamentösen Therapie nicht ausgeschlossen [3]. Die Angabe der amerikanischen Leitlinie ist daher eher als eine Prävalenzschätzung der apparenten Therapieresistenz anzusehen.

Ausschluss von Praxishypertonie und Non-Adhärenz

Die quantitative Beteiligung einer Praxishypertonie an der apparenten Therapieresistenz kann unter anderem aus einer Analyse des „Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) Registry" mit insgesamt 99 884 Patienten abgeleitet werden [4]. Von 14 461 Patienten mit apparent resistenter Hypertonie (14,5 % der Gesamtkohorte) konnte eine ABDM in dieser Studie bei 40 % einen Normalbefund dokumentieren, was die Prävalenz der Therapieresistenz in der untersuchten Patientengruppe auf 8,7 % absenkte [4].

Ein weiterer quantitativ bedeutsamer Faktor bei der Quantifizierung der wirklichen Therapieresistenz in der Gesamtgruppe apparent resistenter Patienten ist die bei der Hypertoniebehandlung sehr häufige Non-Adhärenz mit der medikamentösen Therapie. Im Gegensatz zum methodisch einfachen Ausschluss einer Praxishypertonie durch die beiden validen „Out-of-Office"-Messmethoden ABDM und HBDM ist die Erfassung und Bewertung einer vom Behandlungsplan abweichenden Medikamenteneinnahme jedoch schwierig. So unterscheiden sich die unterschiedlichen Methoden zur Quantifizierung der Therapieadhärenz zum Teil erheblich in Bezug auf Sensitivität und Generalisierbarkeit der oft punktuell erhobenen Befunde. Darüber hinaus hängt die Adhärenz bei der medikamentösen Hypertonietherapie neben anderen Einflussgrößen eng mit dem Alter der Patienten, der Behandlungsdauer, der Verträglichkeit der Medikamente, dem Dosierungsschema und der Tablettenlast, also der täglich einzunehmenden Tablettenzahl (pill burden), zusammen [5]. Der Nachweis einer kausalen Rolle der Non-Adhärenz für das Nichterreichen des Blutdruckzielwerts < 140/90 mmHg stellt eine weitere Schwierigkeit dar, kann aber z. B. mit der observierten Medikamenteneinnahme erreicht werden.

In einer aktuellen Metaanalyse von 24 Studien zur Non-Adhärenz bei apparenter Therapieresistenz lag deren mittlere Prävalenz bei 31,2 % mit einer Streuung zwischen 3,3 und 86,1 % [6]. Die hohe Varianz der Ergebnisse in den einzelnen Studien war insbesondere durch die verwendete Methodik der Adhärenz-Evaluation bedingt, die von einer simplen Befragung der Patienten bis hin zum chemischen Nachweis der antihypertensiven Substanzen in Blut oder Urin bzw. einer observierten Medikamenteneinnahme reichte. In den Studien mit hochsensitiven Methoden lag die Prävalenz der Non-Adhärenz deutlich höher und betrug z. B. bei Verwendung von chemischen Nachweisverfahren der Wirkstoffe im Mittel 47,9 % (9 Studien) bzw. bei observierter Medikamenteneinnahme 44,6 % (3 Studien) [6]. In einer Metaanalyse von Studien mit Einsatz von elektronischen „Medication Event Monitoring Systems" (MEMS) lag der Prozentsatz adhärenter Patienten nach 1 Jahr Behandlung sogar bei über 50 % [7]. Non-Adhärenz könnte diesen Daten zufolge bei der überwiegenden Zahl von Patienten mit „apparenter" Therapieresistenz vorliegen und dieser zumindest zum Teil auch kausal zugrunde liegen.

Bei Verwendung einer korrekten Resistenzdefinition und weitgehendem Ausschluss von Non-Adhärenz zeigt eine retrospektive Kohortenstudie an über 1,3 Millionen Patienten in England eine mittlere Prävalenz der Therapieresistenz von etwa 6,5 % der behandelten Patienten [8]. Allerdings fehlen in dieser Studie Angaben zur Bestätigung der Therapieresistenz durch ABDM oder HBDM. Die Prävalenz einer wirklichen Therapieresistenz in diesem Patientenkollektiv würde sich durch eine ergänzende ABDM oder HBDM daher wahrscheinlich auf unter 5 % reduzieren.

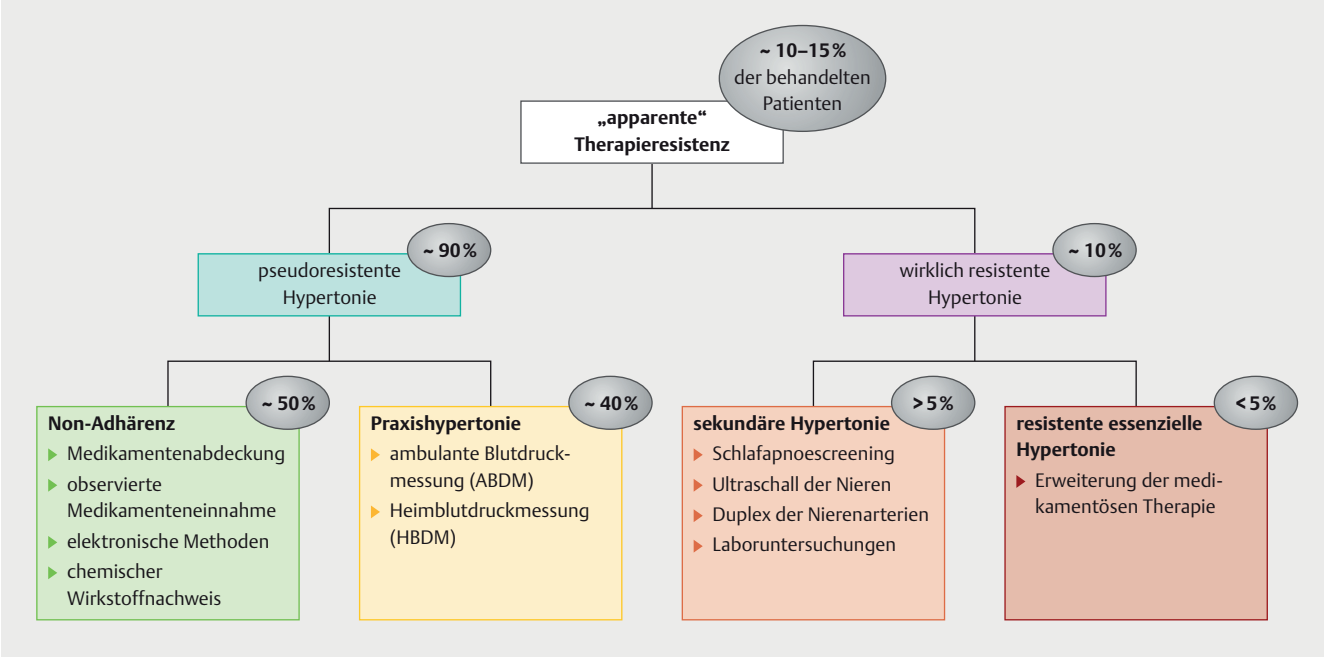
Merke

Etwa 40 % der apparent therapieresistenten Patienten weisen eine Praxishypertonie auf, bei etwa 50 % ist mit sensitiver Methodik eine unzureichende Adhärenz nachweisbar.

Sekundäre Hypertonieformen bei Therapieresistenz

Bei Patienten mit schwerer Hypertonie und unzureichendem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie ist von einer hohen Prävalenz sekundärer Hypertonieformen auszugehen. Genaue Zahlen aus sorgfältig durchgeführten Studien liegen nicht vor. In einem aktuellen wissenschaftlichen Statement der American Heart Association werden die derzeit verfügbaren Daten zusammengefasst und z. B. hohe Prävalenzzahlen für eine obstruktive Schlafapnoe (70–90 %), oft mit einer schweren Verlaufsform, bei Therapieresistenz angegeben [9]. Die Häufigkeit eines primären Aldosteronismus wurde in Observationsstudien aus verschiedenen Ländern mit etwa 20 % gemittelt. In einer chinesischen Studie mit Bestätigung eines positiven Screening-Befundes per NaCl-Infusionstest lag die Prävalenz eines primären Aldosteronismus jedoch nur bei 7 %. Neben einer häufig anzutreffenden chronischen Nierenerkrankung ist auch eine renovaskuläre Ursache zumindest bei älteren Patienten häufig. So lag in einer Studie an therapieresistenten Patienten mit einem mittleren Alter von 71 Jahren die Häufigkeit einer Nierenarterienstenose bei 24 % [9]. Katecholamin-produzierende neuroendokrine Tumoren (Phäochromozytom

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1** Befunde bei „apparenter“ Therapieresistenz (etwa 10–15 % der medikamentös behandelten Patienten). Bei etwa 40 % der Patienten kann durch eine „Out-of-Office“-Blutdruckmessung (ABDM oder HBDM) eine Praxishypertonie nachgewiesen werden. Zusätzlich ist bei bis zu > 50 % der Patienten von einer Non-Adhärenz auszugehen. Der Anteil pseudoresistenter Patienten kann dementsprechend in einer Größenordnung von bis zu 90 % der „apparent“ resistenten Patienten angenommen werden. Bei den verbleibenden Patienten finden sich hohe Raten an sekundären Hypertonieformen, insbesondere obstruktive Schlafapnoe, renale Hypertonie und primärer Aldosteronismus. Eine echte Therapieresistenz ist dieser Grobschätzung zufolge eher selten.

und Paragangliom) sind in der generellen hypertensiven Population sehr selten, ihre Prävalenz kann jedoch bei resistenten Patienten bis zu 4 % betragen [9].

Auch medikamenteninduzierte Blutdrucksteigerungen sollten bei der Beurteilung von Therapieresistenz identifiziert bzw. ausgeschlossen werden. Quantitativ stehen hier die nichtsteroidalen Entzündungshemmer und die Glukokortikoide im Vordergrund. Allerdings sollten auch Immunsuppressiva (Ciclosporin A) oder die in der Onkologie weit verbreiteten „Vascular endothelial Growth Factor“ (VEGF) -Inhibitoren berücksichtigt werden [1]. In seltenen Fällen liegt einer Therapieresistenz ein regelmäßiger und intensiver Konsum von Lakritz zugrunde, das in der Lage ist, ein dem primären Aldosteronismus ähnliches Krankheitsbild zu erzeugen.

Merke

Wegen der hohen Prävalenz sekundärer Hypertonieformen bei Therapieresistenz ist eine entsprechende Diagnostik angezeigt.

Diese Angaben lassen vermuten, dass in der Patientenpopulation mit einer „wirklichen“ Therapieresistenz solche mit sekundären Hypertonieformen häufig sind und damit den Anteil resistenter Patienten mit essenzieller Hypertonie weiter verringern.

Zusammenfassend ist eine „apparente“ Therapieresistenz häufig und kann bei etwa 10–15 % der behandelten Patienten diagnostiziert werden (▶ **Abb. 1**). Studien zur definitiven Festlegung des Anteils von „wirklicher“ Therapieresistenz an einer großen Zahl behandelter Hypertoniepatienten liegen derzeit nicht vor und würden gleichzeitige „Out-of-Office“-Blutdruckmessungen, methodisch hochwertige Adhärenz-Analysen, am besten bestätigt durch observierte Medikamenteneinnahme, und eine sorgfältige Suche nach sekundären Hypertonieursachen erfordern. Die verfügbaren Daten erlauben jedoch eine Grobschätzung, der zufolge die Prävalenz der „wirklich“ resistenten Patienten entsprechend diesen Kriterien gering ist und im niedrigen 1-stelligen Prozentbereich der behandelten Patienten angenommen werden kann (▶ **Abb. 1**).

Therapie der „wirklichen“ Therapieresistenz

Die Herausforderung der Therapieresistenz ist in erster Linie eine diagnostische, nämlich die Erkennung bzw. der Ausschluss von Pseudoresistenz und die fachgerechte Suche nach einer sekundären Hypertonieursache. Darüber hinaus sollte die Begleittherapie auf blutdruckwirksame Pharmaka (insbesondere nichtsteroidale Entzündungshemmer und Glukokortikoide) geprüft werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Für die geringe Zahl an therapieresistenten Patienten mit essenzieller Hypertonie oder einer sekundären Hypertonie und unter adäquater Therapie weiter unzureichend eingestellten Blutdruckwerten (z. B. CPAP-Behandlung bei obstruktiver Schlafapnoe plus leitliniengerechte medikamentöse 3-Fachkombination) stellt sich die Frage des therapeutischen Prozederes. Weder die aktuelle US-amerikanische AHA/ACC-Leitlinie noch die europäische ESC/ESH-Leitlinie sehen auf der Basis der verfügbaren Datenlage derzeit eine Indikation für den routinemäßigen Einsatz eines interventionellen Verfahrens [1, 2]. Es bleibt damit die Frage, wie die Therapie medikamentös intensiviert werden sollte.

Nach wiederholten Hinweisen auf eine effektive zusätzliche Blutdrucksenkung durch den Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) Spironolacton konnte in einer Vergleichsuntersuchung mit dem β-Rezeptoren-Blocker Bisoprolol und dem α-Rezeptoren-Blocker Doxazosin die MRA-Gabe als überlegene Therapieoption bei Therapieresistenz bestätigt werden [10]. Es stellt sich die Frage, ob die gute Wirksamkeit des Spironolacton auf der spezifischen Aldosteron-antagonistischen Wirkung beruht oder unspezifisch Konsequenz der gesteigerten diuretischen Therapie darstellt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die bei der Hypertonietherapie eingesetzten 3-Fachkombinationen in den meisten Fällen Hydrochlorothiazid (HCT) in einer submaximalen Dosierung von 12,5 bzw. 25 mg enthalten [11]. In einer weiteren Untersuchung an Patienten mit Therapieresistenz war ein Nicht-MRA-Diuretikum, Amilorid 10–20 mg/d, in seiner Blutdrucksenkung als 4. Antihypertensivum mit Spironolacton (25–50 mg/d) vergleichbar [12]. Dieser Befund stützt das Konzept, dass Therapieresistenz in vielen Fällen ein volumenabhängiges Phänomen darstellt, das eine intensivere diuretische Therapie erfordert.

Fazit

Die Diagnose einer apparenten Therapieresistenz erfordert primär diagnostische Anstrengungen zur Identifizierung der Patienten mit echter Therapieresistenz. Weiterhin sollte die Diagnostik eine sekundäre Hypertonieursache nachweisen bzw. ausschließen.

KERNAUSSAGEN

- Eine „apparente" therapieresistente Hypertonie ist häufig und kann bei etwa 10–15 % der behandelten Hypertoniepatienten diagnostiziert werden.
- Bei etwa 90 % handelt es sich jedoch um eine Pseudoresistenz infolge insuffizienter Medikation, Praxishypertonie oder Non-Adhärenz mit der medikamentösen Therapie.
- Bei den verbleibenden 10 % der Patienten kann in vielen Fällen eine sekundäre Hypertonie nachgewiesen werden.
- Eine „wirkliche" oder „echte" Therapieresistenz ist demzufolge selten und erfordert dann eine Erweiterung der medikamentösen antihypertensiven Therapie.
- Die Diagnose einer „apparenten" Therapieresistenz bedeutet damit primär die diagnostische Herausforderung, Praxishypertonie, Non-Adhärenz und eine sekundäre Hypertonieursache auszuschließen.

Interessenkonflikt

Honorierte wissenschaftliche Vorträge für Berlin Chemie, Novartis, Servier, TAD.

Autorinnen/Autoren

Prof. Dr. Rainer Düsing

1973 Staatsexamen nach Studium der Humanmedizin an den Universitäten Würzburg und Bonn. 1981 Habilitation. 1987 Professor für Innere Medizin. 2001–2007 Vorstand Deutsche Hochdruckliga. Seit 2000 stellvertretender Klinikdirektor der Medizinischen Poliklinik, Bonn. Seit 2008 Oberarzt Medizinische Klinik und Poliklinik I. Leiter der Abteilung Allgemeine Innere Medizin und der Ambulanz für Hypertensiologie. 2013 Gründungsmitglied des Hypertoniezentrums Bonn.

Korrespondenzadresse

Prof. Rainer Düsing
Kardiologie, Angiologie, Prävention, Rehabilitation,
Hypertoniezentrum Bonn
Am Burgweiher 52–54
53127 Bonn
Tel.: + 49/2 28/9 62 10 00
Fax: + 49/2 28/96 21 00 33
dusing@outlook.com

Zitierweise für diesen Artikel

Aktuel Kardiol 2019; 8: 376–380. doi:10.1055/a-0998-3842

Literatur

[1] Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–3104

[2] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Hypertension 2018; 71: 1269–1324

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[3] Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. Am J Hypertens 2015; 28: 355–361

[4] de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. J Hypertens 2012; 30: 1211–1216

[5] Düsing R. Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations. Vasc Health Risk Manag 2010; 6: 321–325

[6] Durand H, Hayes P, Morrissey EC et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2017; 35: 2346–2357

[7] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ 2008; 336: 1114

[8] Sinnott SJ, Smeeth L, Williason E et al. Trends for prevalence and incidence of resistant hypertension: population based cohort study in the UK 1995–2015. BMJ 2017; 358: j3984. doi:10.1136/bmj.j3984

[9] Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management. A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2018; 72: e53

[10] Williams B, MacDonald TM, Morant SV et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, doubleblind, crossover trial. Lancet 2015; 386: 2059–2068

[11] Messerli FH, Makani H, Benjo A. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A metaanalysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 590–600

[12] Williams B, MacDonald TM, Morant SV et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 464–475. doi:10.1016/S2213-8587(18)30071-8

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-1031-0612
Dtsch Med Wochenschr 2020; 145: 87–91
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
ISSN 0012-0472

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.