

OPEN ACCESS

Repository of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)
Berlin (Germany)

<http://edoc.mdc-berlin.de/14627/>

Resistente Hypertonie : Was ist das? [Resistant hypertension : What is it?]

Luft, F.C.

Published in final edited form in:
Der Internist. 2015 Mar ; 56(3): 224-229 .
The final publication is available at Springer via
<http://dx.doi.org/10.1007/s00108-014-3568-9>
Springer Verlag ►

Resistente Hypertonie. Was ist das?

F.C. Luft

Experimental and Clinical Research Center, Kooperation zwischen dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und der Medizinischen Fakultät der Charité, Berlin

ZUSAMMENFASSUNG | Von resistenter Hypertonie spricht man, wenn der Blutdruck unter Behandlung mit einem Diuretikum und 2 weiteren blutdrucksenkenden Medikamenten in adäquater Dosierung schlecht eingestellt ist. Die Prävalenz der resistenten Hypertonie steigt an. Nach Ausschluss einer Pseudoresistenz aufgrund mangelnder Therapieadhärenz, sekundärer Hypertonieformen und eines massiven Salzverzehr soll der Blutdruck der verbliebenen resistenten Hypertoniker nach Meinung einiger Experten mit einem Mineralokortikoidrezeptorblocker oder Minoxidil gut einstellbar sein. Dies war auch meine Einschätzung, bis wir einer Patientin begegneten, die trotz Behandlung mit 7 Antihypertensiva, einem elektrischen Karotissinusstimulator und katheterbasierter renaler Denervierung weiterhin enorm hohe Blutdruckwerte aufwies. Ich bin nun überzeugt, dass es in der Tat eine resistente Hypertonie gibt. Mit einer sorgfältigen Anamnese und Untersuchung sowie dem Nachweis von Medikamentenspiegeln und Ausschluss sekundärer Ursachen kann die Prävalenz solcher Patienten stark reduziert werden.

SCHLÜSSELWÖRTER | Medikationsadhärenz – Sekundäre Hypertonie – Weißkittelhypertonie – Lebensstil - Minoxidil

ABSTRACT | When blood pressure is poorly controlled despite treatment with a diuretic and two antihypertensive drugs at adequate doses, the hypertension is termed resistant. The prevalence of resistant hypertension is increasing. Once pseudo-resistance due to poor compliance, secondary forms of hypertension, and massive salt consumption have been excluded, some authorities maintain that blood pressure can be invariably lowered using minoxidil or mineralocorticoid receptor blockade. I also adhered to this belief until we encountered a patient who despite treatment with seven antihypertensive agents, electrical carotid sinus stimulation, and catheter-based renal denervation continued to exhibit extraordinarily high blood pressure values. I am now convinced that resistant hypertension does indeed exist. The prevalence of such patients can be substantially reduced by means of a thorough history and physical examination, determining drug serum concentrations, and excluding secondary causes.

KEYWORDS | Medication adherence - Hypertension, secondary - White coat hypertension - Life style - Minoxidil

Die siebte Version der Richtlinien des US-amerikanischen Joint National Committee (JNC) definiert die resistente Hypertonie als unzureichende Blutdruckkontrolle (Zielwert <140/90 mmHg) trotz Behandlung mit Präparaten aus ≥ 3 Medikamentenklassen. Da führende Wissenschaftler aus den USA die Definition festgelegt haben, wird es die resistente Hypertonie wohl geben. Eine Pseudoresistenz durch schlechte Therapieadhärenz oder aufgrund des sog. Weißkittleffekts sollte ausgeschlossen werden.

Obwohl die Prävalenz der Hypertonie relativ konstant geblieben ist, ist die Prävalenz der resistenten Hypertonie in den USA in den letzten 4 Jahren stark angestiegen, von 16% auf 28%. Diese Entwicklung ist von erheblicher Bedeutung, da das Risiko für Herz und Kreislauf bei den betroffenen Patienten stark erhöht ist [1, 2]. In Deutschland ist die Prävalenz der resistenten Hypertonie ähnlich hoch [3]. Die Ursachen der steigenden Prävalenz sind unklar. Alter, Adipositas, eine verminderte Nierenfunktion, Alkohol- und Drogenkonsum sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus könnten dazu beitragen [4, 5]. Möglicherweise wird die resistente Hypertonie auch aufgrund zahlreicher Beiträge in der Fach- und Laienpresse seit einigen Jahren häufiger bemerkt.

Sowohl ein erhöhter peripherer Widerstand als auch eine Volumenexpansion bei einem normalen Herzzeitvolumen wurden bei betroffenen Patienten beschrieben [6]. Auch könnten erhöhte Aldosteronspiegel bei normalem Reninspiegel eine Rolle spielen [7]. Vor 30 Jahren führten Swales [8] et al. eine Medikamentenstudie an resistenten Hypertonikern durch. Sie prüften 4 Medikamentenkombinationen: Diazoxid, Minoxidil, Captopril oder eine Vierfachtherapie mit Diuretikum, β -Blocker, Hydralazin und Prazosin. Mit diesen Therapien konnte der Blutdruck bei allen Patienten eingestellt werden. Vielleicht postulieren deshalb einige Experten, es gäbe keine resistenten Hypertoniker, sondern eher resistente Ärzte. Möglicherweise ist etwas mehr Demut angezeigt. Dazu möchte ich eine Patientin vorstellen, die uns tief beeindruckt hat [9]. Experten, die noch keinem Patienten mit „echter“ resistenter Hypertonie begegnet sind, haben vielleicht nicht genügend Zeit in der Hochdruckambulanz verbracht.

Kasuistik

Unsere 51-jährige Patientin, die uns freundlicherweise erlaubt hat, über ihre Geschichte zu berichten, ist eine schlanke Frau (Body-Mass-Index 17,4 kg/m²), die bis zu ihrem 36. Lebensjahr nicht hypertensiv war. Sie hat 4 Kinder zur Welt gebracht, ohne einen Hochdruck oder eine Präeklampsie zu entwickeln. Ihre Mutter war hypertensiv und ihr Vater hatte einen erhöhten Blutdruck, als er mit 72 Jahren einen Herzinfarkt erlitt. Der Blutdruck aller Kinder ist normal. Im Alter von 37 Jahren begann ihr Blutdruck zu steigen, so-dass eine antihypertensive Therapie eingeleitet wurde. Mit 43 Jahren erhielt sie 7 verschiedene Antihypertensiva. Dennoch zeigte eine ambulante 24-h-Blut-druckmessung einen mittleren Blutdruck von 220/120 mmHg ohne den erwarteten nächtlichen Blutdruckabfall. Sie wurde mehrfach bewusstlos. Ein Elektroenzephalogramm deutete auf eine fokale Epilepsie hin, weshalb eine Behandlung mit Lamotrigin begonnen wurde. Seither traten keine Bewusstlosigkeiten mehr auf. Exzessiver Kochsalzverzehr, nichtsteroidale Antirheumatika, Lakritze, Sympathomimetika und Drogen- oder Alkoholabusus konnten ausgeschlossen werden.

Die Patientin wurde zu mehreren Hypertoniespezialisten geschickt. Sekundäre Ursachen wurden ausgeschlossen. Die Renin- und Aldosteronspiegel lagen im Normbereich. Bildgebende Untersuchungen der Nebennieren und Nierenarterien waren normal. Ein neurovaskuläres Kontaktsyndrom wurde mithilfe einer Magnetresonanztomographie ausgeschlossen. Immunologische Ursachen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Ein Schlafapnoesyndrom fand sich nicht. Ein Drogenscreening auf Kokain, Amphetamine oder andere sympathomimetische Substanzen fiel negativ aus. Multiple Urinuntersuchungen sprachen gegen Störungen der Elektrolytzufuhr oder -exkretion und die Bestimmung der Medikamente bzw. ihrer Metaboliten deutete auf eine adäquate Therapieadhärenz hin.

Genetische Hypertonieformen konnten nicht festgestellt werden. Die Patientin wurde zunächst zum Experimental and Clinical Research Center (ECRC) überwiesen und danach bei der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) weiterbetreut.

Als wir die Patientin untersuchten, nahm sie 7 unterschiedliche Antihypertensiva ein: Torasemid, Clonidin, Amlodipin, Bisoprolol, Candesartan, Minoxidil und Urapidil. Wir konnten 5 im Urin nachweisen; für 2 weitere stand kein Assay zu Verfügung. Ihr Blutdruck lag bei 280/130 mmHg. Ihr Augenhintergrund wies nur minimale Veränderungen auf. Sie hatte eine milde Herzhypertrophie. Die Pulse in den unteren Extremitäten waren kräftig und ergaben ähnliche Blutdruckwerte. Arterielle Blutgase, Plasmaelektrolyte, Renin, Aldosteron, Katecholamine und Abbauprodukte waren normal. Eine 24-h-Urinprobe ergab eine Natriumausscheidung von 167 mmol/24 h. Da es schwer war, diese Ergebnisse zu akzeptieren, bestimmten wir den Blutdruck mithilfe eines arteriellen Katheters unter stationären Bedingungen (Abb. 1). Alle angegebenen Medikamente nahm die Patientin unter Supervision bereitwillig ein. Dennoch blieb der Blutdruck stark erhöht.

In den 2 Jahren, die die Patientin in Berlin-Buch verbrachte, und auch in der Zeit ihrer Betreuung an der MHH war ihr Blutdruck nie adäquat unter Kontrolle (Abb. 2). Mehr als 9 Medikamente wurden getestet. Zeitgleich erhielt sie 5–7 Präparate. Oszillometrische Blutdruckwerte betrugten selten <200/120 mmHg. Da sich bei der Patientin agonistische Antikörper gegen α -Adrenorezeptoren nachweisen ließen, wurde fast schon als Verzweiflungsmaßnahme ein Plasmaaustausch vorgenommen [10]. Im Rahmen einer klinischen Studie ist ihr ein Baroreflexstimulator (Rheos®, CVRx®, MN, USA) implantiert worden [11]. Ihr Blutdruck sprach auf diese Therapie zwar an, die Wirkung war allerdings nur vorübergehend. Die Implantation eines neueren Schrittmachermodells ergab keine weitere Besserung. An der MHH wurde eine Nierennervenablation durchgeführt [12]. Dieses Verfahren führte trotz großer Erwartungen ebenso wenig zu einer adäquaten Blutdrucksenkung.

Das autonome Nervensystem wurde sorgfältig überprüft (Abb. 3). Dabei wurde die sympathische Nervenaktivität mittels Mikroneurographie direkt gemessen. Die sympathische Nervenaktivität war normal, was bei einem Patienten mit extremer Hypertonie ungewöhnlich ist. Nach Gabe von Nitroprussid zeigte sich die erwartete baroreflexvermittelte Zunahme der sympathischen Nervenaktivität. Überraschend änderte die Gabe des zentral und peripher wirkenden Sympatholytikums Clonidin die sympathische Nervenaktivität und den Blutdruck fast nicht (Abb. 4). Gleiches galt auch nach Zufuhr von Urapidil. Ähnliche Patienten mit refraktärem Blutdruck werden in Großbritannien mit tiefer Hirnstimulation behandelt. Ob unsere Patientin auf diese Therapie ansprechen würde, ist unklar.

Ich bin zu dem Schluss gekommen, dass es die refraktäre oder resistente Hypertonie tatsächlich gibt, dass sie aber in einer derartig dramatischen Form nur sehr selten auftritt. Wir waren überrascht, dass trotz langjähriger extremer Hypertonie Folgeschäden an der Niere, dem Herzen oder den Blutgefäßen nicht oder nur geringfügig ausgeprägt sind. Eine ähnliche Diskrepanz zwischen hohem Blutdruck und kardiovaskulären Folgeschäden haben wir auch bei Patienten mit autosomaler Hypertonie und Brachydaktylie beobachtet. Jedoch kann der Blutdruck bei diesen Patienten medikamentös eingestellt werden. Unbehandelt versterben sie frühzeitig an Schlaganfällen [13]. Mut und Geduld unserer Patientin haben uns beeindruckt. Wir sind dankbar, dass wir über ihren Fall berichten durften [9]. Sowohl diagnostisch als auch therapeutisch haben wir bei unserer Patientin alles versucht und dennoch keine befriedigende Blutdruckeinstellung erreicht [14].

Ausschluss von Weißkittelfekt und Pseudohypertonie

Bei Patienten mit Verdacht auf eine resistente Hypertonie ist eine 24-h-Blutdruckmessung indiziert [15]. Bei manchen Patienten mit ausgeprägtem Weißkittelfekt sollte man auf Blutdruckmessungen in der Praxis komplett verzichten. Der Patient wird verunsichert und es ergeben sich keine verwertbaren Daten für die weitere Therapieplanung. Bei unserer Patientin kamen wir rasch auf die Idee, den Blutdruck invasiv zu bestätigen. Diese Messung ist selten notwendig, hat uns aber bei weiteren Entscheidungen geholfen. Bei Patienten mit sehr steifen peripheren Arterien kann es zu Diskrepanzen zwischen nichtinvasiv und invasiv gemessenen Blutdruckwerten kommen. Die Überprüfung der Therapieadhärenz kann sinnvoll sein und ist mit der Bestimmung von Serum- oder Urinspiegeln für viele Präparate möglich.

Lebensstilmaßnahmen

Pimenta et al. [16] randomisierten resistente Hypertoniker in Gruppen mit unterschiedlicher Natriumzufuhr. Die Patienten erhielten täglich entweder 250 mmol oder 50 mmol Natrium für 7 Tage. Die Autoren stellten einen Abfall im systolischen Blutdruck von 20 mmHg und eine Reduktion des diastolischen Blutdrucks um 9 mmHg fest. Die Kreatininclearance fiel aber ebenfalls ab.

Unsere Patientin schied 167 mmol Natrium pro Tag aus. Außerdem unterrichteten wir sie über die vielen Vorteile einer natriumarmen Diät. Gewichtsabnahme und ein Sportprogramm kamen für unsere Patientin nicht infrage [17].

Sekundäre Ursachen

Eine obstruktive Schlafapnoe soll bei der Hälfte der Patienten mit resistenter Hypertonie vorkommen [18]. Der primäre Aldosteronismus soll bei 20% nachweisbar sein [19]. Beide Möglichkeiten wurden ausgeschlossen. Nierenarterienstenosen konnten mittels Bildgebung mehrfach ausgeschlossen werden. Die Revaskularisierung bleibt eine Möglichkeit bei Patienten mit fibromuskulärer Hyperplasie [20].

Fazit für die Praxis

- Die Behandlung hypertensiver Patienten, die Präparate aus ≥ 5 Medikamentenklassen zu sich nehmen müssen, ist eine Herausforderung.
- Die Auswahl der Präparate sollte nicht nur auf den Wirkmechanismen, sondern auch auf Nebenwirkungen und möglichen kardiovaskulären Vorteilen basieren.
- Bei resistenten Patienten werden die Präparate häufig zu gering dosiert [21]. In den USA erhalten weniger als 5% dieser Patienten einen Mineralokortikoidantagonist [22].
- Bevor die hier vorgestellte Patientin zu uns kam, schätzte ich die resistente Hypertonie ähnlich ein wie Swales et al. [8]. Die Erfahrungen mit unserer Patientin unterstreichen aber, dass es die resistente Hypertonie tatsächlich gibt.

Author Manuscript

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F.C. Luft gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F.C. Luft

Experimental and Clinical Research Center

Kooperation zwischen dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und der Medizinischen Fakultät der Charité

Lindenbergerweg 80, 13125 Berlin

luft@charite.de

Literatur

1. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al (2012) Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 125:1635–1642
2. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP et al (2013) Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J* 34:1204–1214
3. Weber F, Anlauf M (2014) Treatment resistant hypertension investigation and conservative management. *Dtsch Arztebl Int* 111:425–431
4. Shimbo D, Levitan EB, Booth JN III et al (2013) The contributions of unhealthy lifestyle factors to apparent resistant hypertension: findings from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Hypertens* 31:370–376
5. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL et al (2011) Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 29:2004–2013
6. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE (2002) Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 39:982–988
7. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN et al (2008) Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 168:1159–1164
8. Swales JD, Bing RF, Heagerty A et al (1982) Treatment of refractory hypertension. *Lancet* 1:894–896
9. Schroeder C, Heusser K, Brinkmann J et al (2013) Truly refractory hypertension. *Hypertension* 62:231–235
10. Schroeder C, Stabroth C, Luft FC, Jordan J (2012) Adrenergic cardiovascular control before and after removal of stimulatory alpha-1 adrenoreceptor antibodies. *Hypertension* 59:e6–e7

11. Heusser K, Tank J, Engeli S et al (2010) Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 55:619–626
12. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H et al (2010) Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 376:1903–1909
13. Bähring S, Kann M, Neuenfeld Y et al (2008) Inversion region for hypertension and brachydactyly on chromosome 12p features multiple splicing and noncoding RNA. *Hypertension* 51:426–431
14. Vongpatanasin W (2014) Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA* 311:2216–2224
15. Sierra A de la, Segura J, Banegas JR et al (2011) Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 57:898–902
16. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S et al (2009) Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 54:475–481
17. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F et al (2012) Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 60:653–658
18. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC et al (2011) Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 58:811–817
19. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA et al (2002) Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 40:892–896
20. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M et al (2010) Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 56:525–532
21. Egan BM, Zhao Y, Li J et al (2013) Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 62:691–697
22. Persell SD (2011) Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 57:1076–1080

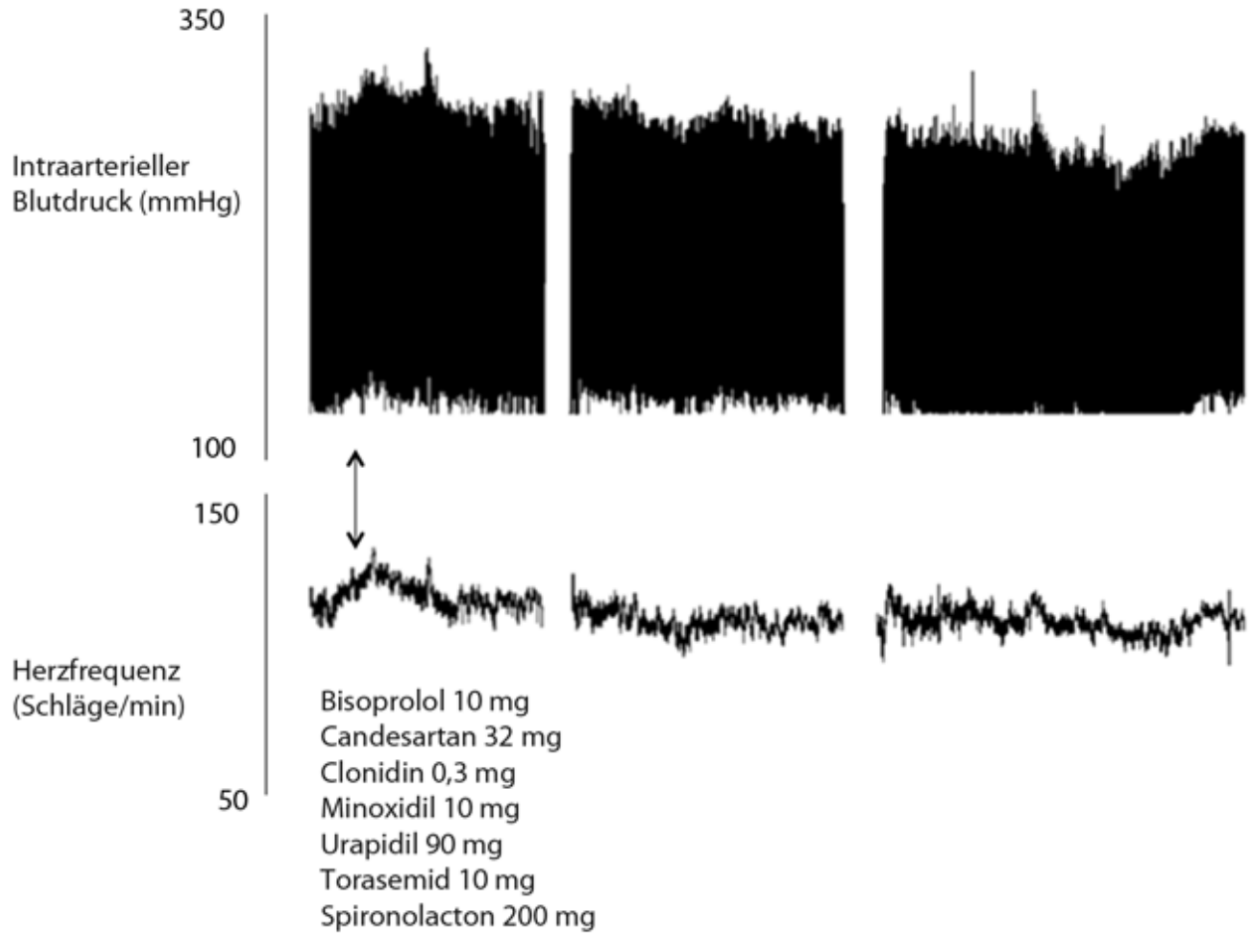


Abb. 1 Intraarterielle Blutdruckmessung an der A. radialis bei einer Patientin mit resistenter Hypertonie. Fünf von 7 Präparaten konnten nachgewiesen werden; für 2 weitere standen keine Assays zur Verfügung. (Adaptiert nach [9]; mit freundl. Genehmigung von American Heart Association/Wolters Kluwer Health – Lippincott Williams & Wilkins)

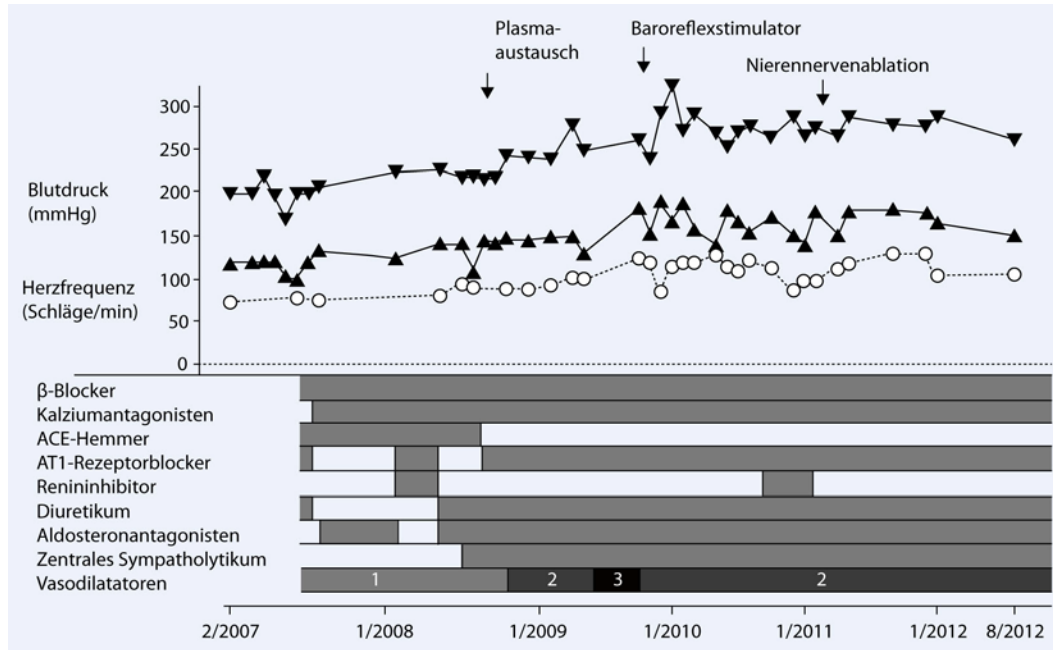


Abb. 2 Blutdruck- und Herzfrequenzverläufe über 5 Jahre. Die Therapie ist angegeben. β -Blocker waren Nebivolol, Bisoprolol, Propranolol oder Metoprolol. Kalziumantagonisten waren Amlodipin oder Manidipin. ACE-Hemmer waren Delapril oder Ramipril. AT1-Antagonisten waren Telmisartan oder Candesartan. Als Renininhibitor kam Aliskiren zum Einsatz, als Diuretikum Torasemid, als Aldosteronantagonist Spironolacton. Zentral wirkende Substanzen waren Clonidin, Molsidomin oder Urapidil. Vasodilatoren waren Dihydralazin und Minoxidil. Eingesetzt wurden auch ein Baroreflexstimulator (Rheos®, CVRx®, Minneapolis, MN, USA) und die Nierennervenablation (Symplicity®, Ardian, Palo Alto, CA, USA). (Adaptiert nach [9]; mit freundl. Genehmigung von American Heart Association/Wolters Kluwer Health – Lippincott Williams & Wilkins)

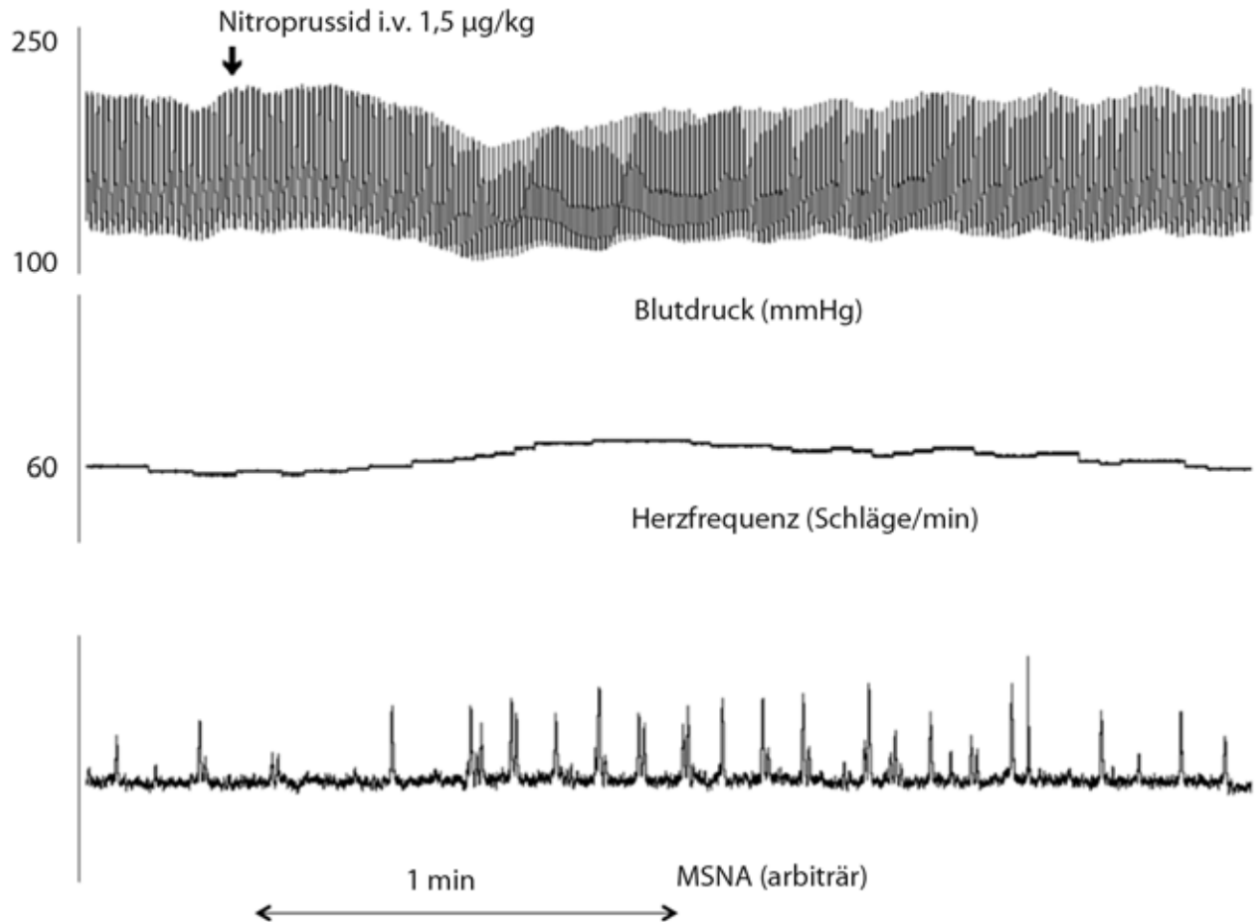


Abb. 3 Blutdruck (Finapres®), Herzfrequenz und direkte Sympathikusableitung. Ein Nitroprussid-Bolus führte zum Anstieg der Herzfrequenz, Abfall des Blutdrucks und Anstieg der Nervenaktivität. Die Reaktionen auf Nitroprussid wären angebracht gewesen, wenn der Blutdruck 120/80 mmHg betragen hätte. MSNA „Muscle sympathetic nerve activity“. (Adaptiert nach [9]; mit freundl. Genehmigung von American Heart Association/Wolters Kluwer Health – Lippincott Williams & Wilkins)

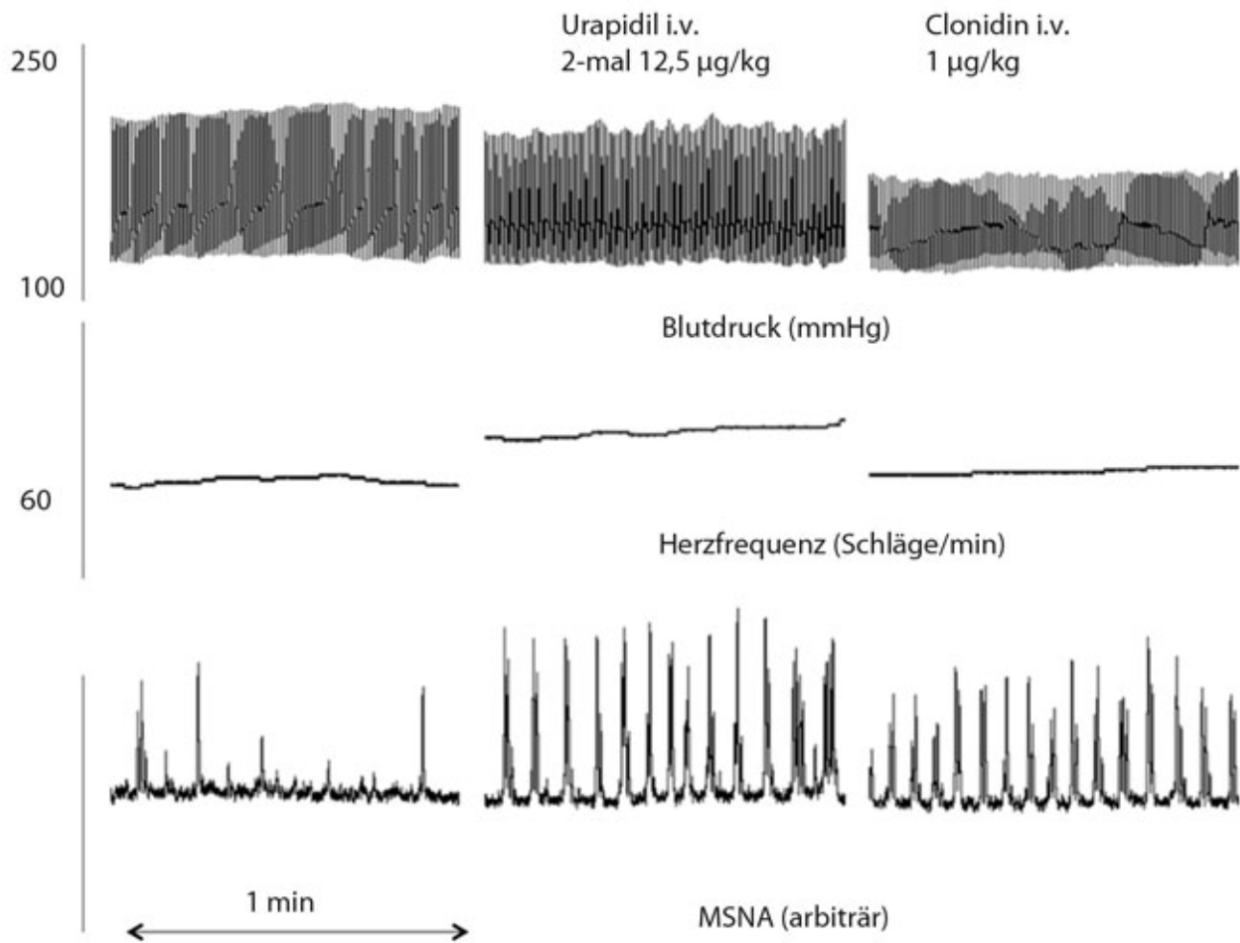


Abb. 4 Blutdruck, Herzfrequenz und Nervenaktivität nach Urapidil i.v. und dann mit Clonidin. Bei beiden Präparaten ist eine zentrale Wirkung beschrieben, die aber anhand der Nervenaktivität nicht feststellbar war. MSNA „Muscle sympathetic nerve activity“. (Adaptiert nach [9]; mit freundl. Genehmigung von American Heart Association/Wolters Kluwer Health – Lippincott Williams & Wilkins)