

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Therapieresistente Hypertonie:
Ursachen und pharmakologische und
nichtpharmakologische Therapie**

Skrabal F

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2015; 19

(2), 44-50

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Therapieresistente Hypertonie: Ursachen und pharmakologische und nichtpharmakologische Therapie

F. Skrabal

Kurzfassung: Die Therapieresistenz des primären Hochdrucks hat mehrere Ursachen: Sie ist in erster Linie eine Folge der Mediahypertrophie, ausgelöst durch jahrelang schlecht eingestellte Hypertonie. Bei konsequenter Hochdruckbehandlung mit sinnvollen Medikamentenkombinationen kann sich die Mediahypertrophie genauso zurückbilden wie die Linksventrikelhypertrophie. Weitere Ursachen für echte Therapieresistenz sind eine zu hohe Kochsalzzufuhr und Non-Compliance bei der Gewichtsreduktion.

Sinnvolle Medikamentenkombinationen ergeben sich durch die Einhaltung der ABCD-Regel. Diese sollten einen ACEI oder ARB gemeinsam mit einem Saluretikum, weiters einen Betablocker kombiniert mit einem Kalziumantagonisten beinhalten. Bei fortgesetzter Therapieresistenz kann das Thiazid durch ein retardiertes Schleifendiuretikum ersetzt werden. Wird die tägliche Kochsalzzufuhr auf 5 g Natriumchlorid reduziert (dies entspricht einem 24-h-Natrium von 65 mmol Natrium oder einem Nüchtern-Harnnatrium/Kreatinin-Quotienten < 40 mmol/g Kreatinin), werden weitere Zusatzoptionen wie Alphablocker, zentrale Sympathikolytika oder Hydralazin gar nicht mehr notwendig werden, wobei diese Medika-

mente in dieser Reihenfolge natürlich als Zusatzoptionen zur Verfügung stehen. Die Therapieadhärenz bei diesen Mehrfachkombinationen kann durch entsprechende Aufklärung, dass die Tablettenzahl bei Compliance von Woche zu Woche oder von Monat zu Monat reduziert werden kann, deutlich verbessert werden.

Schlüsselwörter: resistente Hypertonie, Mediahypertrophie, Salzkonsum, Übergewicht, reversibles Phänomen, sinnvolle Medikamentenkombination

Abstract: Treatment of Resistant Hypertension: A Reversible Phenomenon. Resistant essential hypertension is a reversible and not a permanent phenomenon. It is caused by at least two phenomena: long-standing hypertension leads to media hypertrophy with consequently enhanced response of resistance vessels to endogenous vasoconstrictors. As soon as media hypertrophy is reversed by consequent medical therapy, this enhanced response and therapy resistance will disappear. Further causes for "therapy resistance" are a high salt intake > 5 g/day,

which surprisingly was not monitored in any of the Symplicity studies, and furthermore non-compliance with weight reduction (mean BMI in the Symplicity HTN-3 trial was 34!). The ABCD rule demands the combination of ACEI or ARB with saluretics on the one hand and the combination of CCB with betablockers on the other hand. The combination of all 4 drugs together with dietetic achievement of a fasting sodium/creatinine ratio < 40 mmol/g creatinine will allow "therapy resistance" to disappear in most cases. Replacement of thiazide diuretics by a long-acting loop diuretic and the additional administration of alpha blockers, centrally acting sympatholytic drugs, and hydralazine are further options. Information should be given to the patients that these multiple drug regimens are only required for a limited time and that drugs can be withdrawn one after the other with good blood pressure control. This will help with therapy adherence in this difficult phase of the natural history of previously ill-controlled hypertension. **J Hyperton 2015; 19 (2): 44–50.**

Key words: resistant hypertension, media hypertrophy, salt intake, overweight, reversible phenomenon, reasonable drug combinations

■ Einleitung

Die Pathogenese der primären Hypertonie ist letztendlich relativ gut durchschaut: Es handelt sich um ein Zusammenwirken von genetischer Disposition und Umweltfaktoren, bei denen vor allem ein erhöhter Sympathikotonus [1], ausgelöst z. B. durch Bewegungsmangel, Übergewicht, hohe Kochsalzzufuhr [2] und psychosozialer Stress zusammenwirken. Assoziiert ist der erhöhte Sympathikotonus zusätzlich mit einer erhöhten sympathischen Empfindlichkeit, ausgelöst durch einen gestörten Besatz der Widerstandsgefäße mit sympathischen Rezeptoren. Für letztere ist ein erhöhter Salzkonsum verantwortlich, der zu einer „Upregulation“ von vasokonstriktischen Alpharezeptoren und einer verstärkten „Downregulation“ von vasodilatatorisch wirksamen Betarezeptoren führt [3]. Beta-2-Rezeptoren sind bekanntlich für Vasodilatation verantwortlich, weswegen unselektive Betarezeptorenblocker zum Raynaud-Phänomen führen können [4]. Diese „Downregulation“ von Beta-2-Rezeptoren [3] wurde an Blutzellen von gesunden Männern gezeigt, es handelt sich also um ein physiologisches Phänomen, das bei Hypertonie wohl ebenso gelten sollte. Andere Autoren haben gezeigt, dass die Rezeptorendichte von Blutzellen sehr wohl jenen von Rezeptoren des Herz-Kreis-

laufs entspricht [5]. Da es sich bei der Hochdruckkrankheit um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, bei der auch verschiedene Allele von verschiedenen Komponenten des Herz-Kreislauf-Systems beteiligt sind, ist es natürlich nicht gelungen, einen einzelnen Defekt für die Erkrankung verantwortlich zu machen. Üblicherweise gelingt es mit den heute zur Verfügung stehenden Pharmaka exzellent, den Blutdruck zu normalisieren, vor allem dann, wenn auch die erforderlichen Allgemeinmaßnahmen, wie Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität und Reduzierung des Kochsalzkonsums, eingehalten werden. Der vorliegende Artikel behandelt nicht nur die medikamentöse Therapie, sondern auch die notwendigen Allgemeinmaßnahmen im Detail, weil es die Überzeugung des Autors ist, dass es das Nichteinhalten von Allgemeinmaßnahmen ist, welches den Hochdruck erst therapieresistent macht.

Durch Arbeiten von Esler et al., die mithilfe von radioaktiv markiertem Noradrenalin gezeigt haben, dass ein erhöhter sympathischer „outflow“ an der Niere mithilfe des „spill-over“ von radioaktivem Noradrenalin messbar ist [6], ist das Interesse erwacht, unter Zuhilfenahme apparativer Maßnahmen diesen erhöhten sympathischen Outflow zu hemmen. Erst mit Einführung der sympathischen Denervierung der Niere mittels Kathetervorgang ist plötzlich das Kapitel der therapieresistenten Hypertonie verstärkt in der Literatur zu finden. So haben sich die Arbeiten, die sich mit dem therapieresistenten Hochdruck beschäftigen, in den 5 Jahren zwischen 2009 und 2014 in PubMed gegenüber den 5 Vorjahren von 600 auf 1200 Arbeiten verdoppelt. Es ist erstaunlich, dass die Industrie, offen-

Eingelangt und angenommen am 17. Jänner 2015

Aus dem Institut für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselmedizin, Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Falko Skrabal, Institut für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselmedizin, A-8043 Graz, Mariatroster Straße 67; E-Mail: falko.skrabal@medunigraz.at

sichtlich mithilfe des entsprechenden Lobbyings, es verstanden hat, aufgrund einer nicht placebokontrollierten Studie an nur 52 Patienten [7] die sympathische Denervierung der Niere als „Routineverfahren“ einzuführen. In der Bundesrepublik z. B. gibt es > 100 Zentren, die sich aus diskussionswürdigen Motiven dieser Methode verschrieben haben oder hatten. Es wäre völlig ausgeschlossen gewesen, mit einer ähnlich dürftigen Datenlage ein neues Medikament in die Hochdruckbehandlung einzuführen. Allen Ärzten ist bekannt, welcher großer Wert auf eine Erhaltung der Endothelfunktion gelegt wird; trotzdem wird hier im besonders heiklen Gefäßgebiet der Nierenarterien eine Endothelschädigung in Kauf genommen. Das sympathische Nervengeflecht umgibt die Nierenarterien in der Adventitia und naturgemäß bekommt das Endothel nach dem Abstandsgesetz, das besagt, dass die Energie mit dem Quadrat der Entfernung abnimmt, ein Vielfaches der Energie ab, welche letztendlich die sympathischen Nervenfasern erreichen kann. Ich denke, dass die kritischen Hochdruckforscher vom negativen Ausgang der Symplicity-3-Studie [8] nicht überrascht waren, die gezeigt hat, dass die sympathische Denervierung der Niere gegenüber einem Placeboverfahren keine Blutdrucksenkung bewirkt. Es ist für mich nicht ganz verständlich, dass die Hypertoniegesellschaften bei so unsicherer Faktenlage auf den Zug der sympathischen Denervierung aufgesprungen sind und deswegen bei inzwischen vielen tausenden Patienten unkontrolliert diese Eingriffe durchgeführt wurden. Kritische Hochdruckforscher haben angemerkt, dass die medikamentöse Therapie besser abschneidet als die renale Denervation [9]. Es muss erwähnt werden, dass dieser Vergleich von medikamentöser Therapie versus Nierennervenablation zwar sehr sauber, aber an einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt wurde. Die Argumente der ESH [10] haben die „caveats“ klar formuliert, wie z. B. das Fehlen von Langzeitdaten über die Sicherheit und vor der Veröffentlichung von Symplicity-3 das Fehlen einer Doppelblindstudie und von 24-h-Blutdruckmesswerten. Ob in der Folge diesen Patienten größerer Schaden zugefügt wurde, wird sich erst in einigen Jahren oder auch erst in Jahrzehnten endgültig herausstellen. Das Statement, dass durch die sympathische Denervation kein Schaden zugeführt wird, ist jedenfalls extrem verfrüht.

■ Ursachen der „Therapieresistenz“ des Hochdrucks

Therapieresistenz als medikamentös reversibles, vorübergehendes Phänomen

Im Laufe der Hochdruckerkrankung kommt es über viele Jahre nicht nur zu einer Linksventrikelhypertrophie, sondern gleichzeitig auch zu einer Mediahypertrophie.

Folkow et al. haben in ihren Arbeiten gezeigt, dass diese Mediahypertrophie aufgrund der vorhandenen gesteigerten Menge an Muskelmasse der glatten Gefäßmuskulatur allein schon ein verstärktes Ansprechen auf Vasokonstriktoren mit sich bringt [11]. Ein Rückgang dieser Mediahypertrophie aufgrund einer ausreichenden Blutdruckbehandlung ist zumindest tierexperimentell zu bewirken [12] wie ein Rückgang der Linksventrikelhypertrophie. Allerdings sind diese Ergebnisse in erster Linie in tierexperimentellen Studien erhoben worden [10, 13]. Eine spezielle Rolle des Angiotensins für dieses Remodelling wurde gezeigt, deswegen sind offensichtlich auch

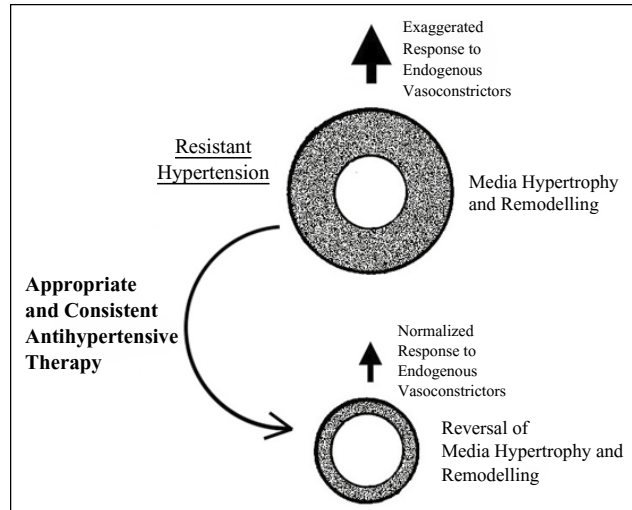


Abbildung 1: Ein theoretisches Konzept, wie durch Rückbildung der Mediahypertrophie auch die Therapieresistenz des Hochdrucks verschwinden kann. Diese Daten sind in erster Linie in tierexperimentellen Studien erhoben worden. Wird durch konsequente pharmakologische Hochdrucktherapie ein Rückgang des „vascular remodelling“ erreicht, normalisiert sich auch die erhöhte Druckantwort auf endogene Vasokonstriktoren wie Angiotensin, Endothelin und Noradrenalin. © Skrabal

A-II-Antagonisten diesbezüglich besonders wirksam [11]. Auch beim Menschen wurde in selektierten vaskulären Gebieten, wie z. B. den Koronararterien, eine Rückbildung des „vascular remodelling“ durch ACE-Hemmer gezeigt [14]. Hier wurde vor allem ein Rückgang des interstitiellen Kollagenvolumens gezeigt. Deswegen dürfte die Erkrankung umso weniger therapieresistent sein, je länger eine exzellente Blutdruckeinstellung vorliegt. Dies wird durch einen Rückgang der Mediahypertrophie bedingt, worauf sich auch die gefäßverengende Wirkung von endogenen Vasokonstriktoren normalisiert (Abb. 1). Abbildung 2 nach einem Vortrag von Doorhut-Mees et al. aus dem Jahr 1978 zeigt, wie durch eine konsequente antihypertensive Therapie im Laufe von 3 Monaten die Behandlung immer effektiver wird und gleichzeitig die im Rahmen des unkontrollierten Hochdrucks vorliegenden Blutdruckspitzen verschwinden. Es genügte in diesem Fall von krisenhaften Blutdruckspitzen, den Basisblutdruck ausreichend zu senken, um auch die Blutdruckspitzen zum Verschwinden zu bringen.

Weitere Ursachen

Weitere Gründe für die Therapieresistenz sind der hohe Kochsalzkonsum in den westlichen Industrieländern, der trotz aller Maßnahmen noch immer in der Größenordnung zwischen zumindest 10 und 13 g Kochsalz am Tag liegt, sowie Adipositas und Bewegungsmangel. Abbildung 3 zeigt die Ursache der durch zu hohen Kochsalzkonsum ausgelösten Therapieresistenz [15].

Das Renin-Angiotensin-System wurde von der Evolution in erster Linie ausgelegt, um bei niedrigem Kochsalzkonsum, wie er über die Jahrtausende der Evolution des Menschen geherrscht hat, vor Kochsalzverarmung zu schützen. Deswegen liegt der Regelbereich für dieses System ausschließlich zwischen einer Kochsalzzufuhr von 0,5 bis maximal 5 g Kochsalz/Tag. In diesem Bereich kann durch eine Änderung der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems die Natriumbilanz auch bei exzessiv niedriger Kochsalzzufuhr von 0,5 g noch ausgeglichen werden und eine ausreichende Natriumkon-

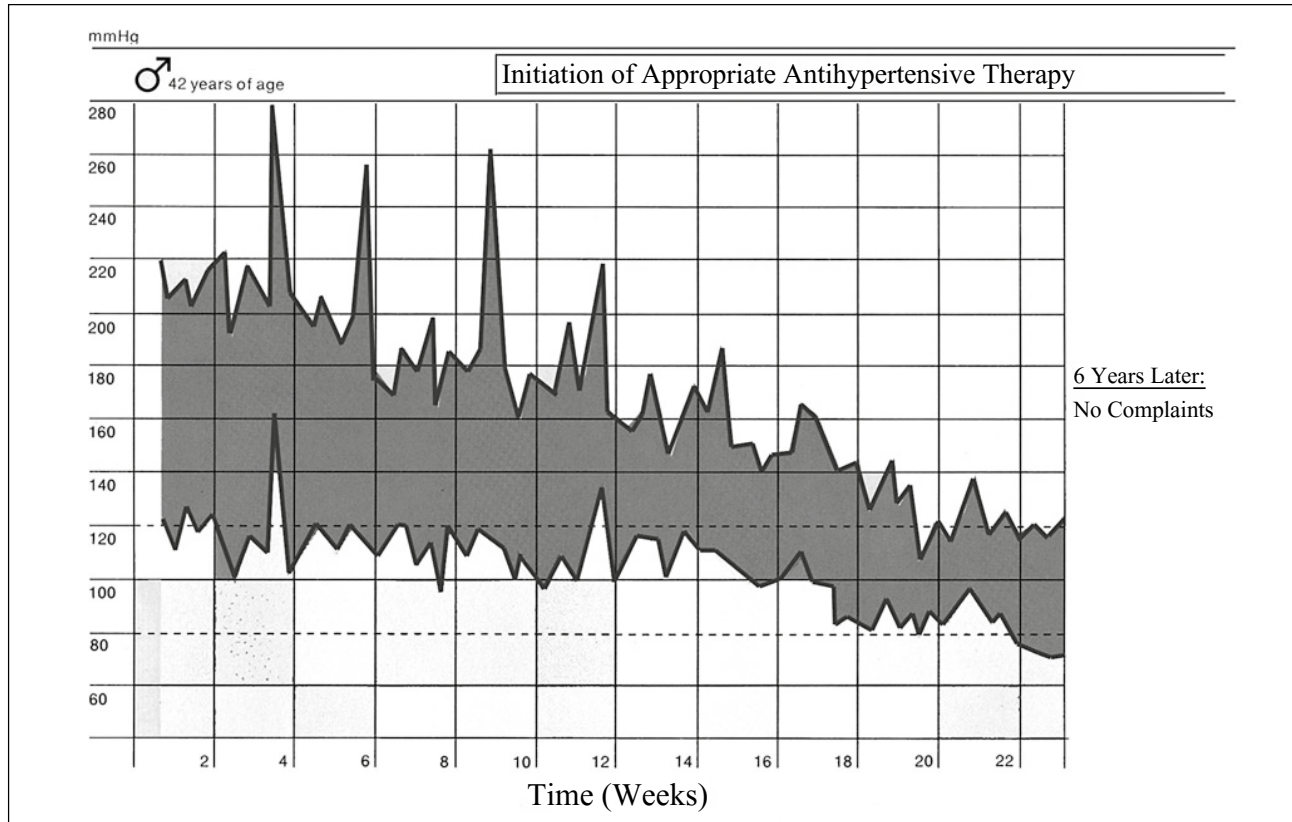


Abbildung 2: Diese Abbildung aus einer sehr alten Arbeit zeigt, dass die Blutdruckvariabilität nach Reduktion des Blutdrucks abnimmt und dass eine konsequente, gut gewählte antihypertensive Therapie mit fortlaufender Behandlungsdauer die Behandlung immer einfacher macht. Zu dem Zeitpunkt des Erscheinens dieses Manuskripts war der Begriff der „therapieresistenten Therapie“ noch nicht *en vogue*. Gestaltet nach einem Vortragsmanuskript von Doorhout-Mees aus dem Jahr 1978 © Skrabal.

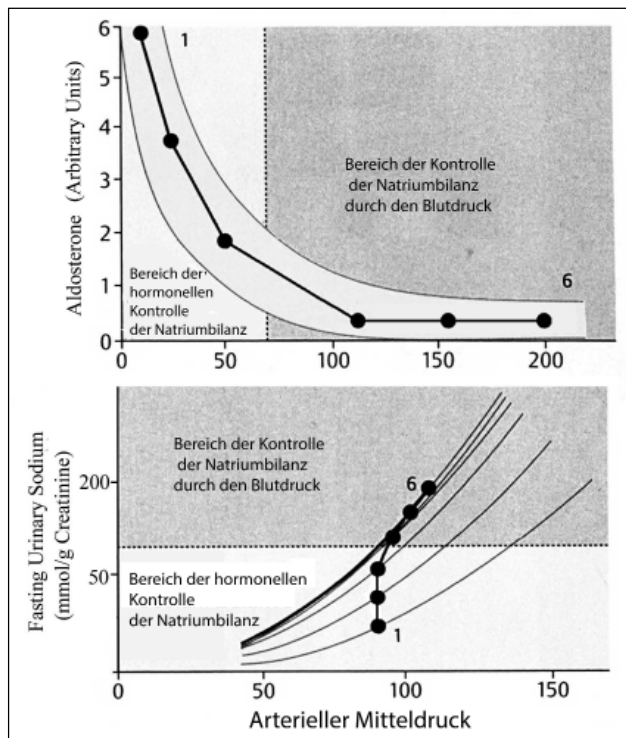


Abbildung 3: Regelbereich der Kochsalzzufuhr, für den das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zuständig ist. Unter einer Kochsalzzufuhr von ca. 5 g/d wird der Blutdruck in erster Linie hormonell geregelt. Ab ca. 5 g ist dieses System außerhalb des Kontrollbereiches und die Natriurese erfolgt durch „Drucknatriurese“, für welche ein permanent erhöhter Blutdruck notwendig ist. Dieser „turning point“ von hormoneller Blutdruckregulation zu Drucknatriurese liegt bei einem Nüchtern-Natrium/Kreatinin-Quotienten von ca. 40 mmol/g Kreatinin [18]. Mod. nach [15]. © Skrabal.

servierung stattfinden. Bei jedem gesunden jungen Menschen kann unter kochsalzärmer Kost die Natriumausscheidung auf 10 mmol oder weniger hinunterreguliert werden und eine ausgeglichene Bilanz stattfinden. Im Gegensatz dazu ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, wie aus der Kurve ersichtlich, bei > 4 g Kochsalz bereits komplett unterdrückt und kann die Natriumbilanz naturgemäß nicht mehr regeln. Dies stellt zwar für die Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Natriumbilanz insofern kein Problem dar, als durch eine Expansion des Flüssigkeitsvolumens und die dadurch erhöhte Filtrationsmenge von Natrium das exzessiv konsumierte Kochsalz leicht ausgeschieden werden kann; dies geschieht jedoch nur auf Kosten eines permanent erhöhten extrazellulären Volumens und eines permanent erhöhten Blutdrucks.

Deutliches Übergewicht führt ebenfalls zu einem erhöhten sympathischen Outflow, welcher besonders auch die Niere erreicht. So betrug z. B. in der Symplicity-HTN-3-Studie der mittlere BMI unglaubliche 34. Ich denke, dass man hier wohl diätetischen Maßnahmen den Vorzug hätte geben müssen. Uns allen ist bewusst, wie schwierig die Umsetzung von Allgemeinmaßnahmen in der Realität ist – dies war auch der Grund, dass die Aktion WASH („world action on salt and health“) ins Leben gerufen wurde [16].

Von Therapieresistenz des Hochdrucks spricht man, wenn unter einer antihypertensiven Therapie mit mehr als einer 3er-Kombination von Medikamenten der Blutdruck weiterhin > 160/100 mmHg liegt. Dies war die Definition im Symplicity-2-Trial [7]. Inzwischen wurde die Definition der Therapie-

resistenz von manchen Arbeitsgruppen noch viel großzügiger ausgelegt, wenn das Blutdruckziel von < 140/90 mmHg mit 3 Medikamenten nicht erreicht wird.

Dies wird allgemein auch dadurch verursacht, dass eine sinnlose, wenig synergistische Kombination von Antihypertensiva verwendet wird.

■ Medikamentöse Therapie der „therapieresistenten“ Hypertonie

Abbildung 4 zeigt die ABCD-Regel über sinnvolle Medikamentenkombinationen und das Zusammenwirken von verschiedenen Antihypertensiva. Synergismen entstehen durch die Kombination von einem Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer oder AT1-Blocker) gemeinsam mit einem Saluretikum einerseits und durch Betablocker mit Kalziumantagonisten andererseits. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, wird durch eine Negativierung der Natriumbilanz das Renin-Angiotensin-System „hochgefahren“ und der Blutdruck durch Vasokonstriktion und nicht mehr über das intravasale Volumen aufrechterhalten, sodass dann eine Blockade der Vasokonstriktoren natürlich eine wesentlich bessere antihypertensive Wirkung entfaltet.

Besonders synergistisch wirksam ist auch die Kombination von Betablockern mit einem Kalziumantagonisten, welcher direkt an der Gefäßmuskulatur den Kalziumeinstrom in die glatte Muskelzelle hemmt und so zur Vasodilatation führt. Diese Vasodilatation an der Niere ist auch für einen saluretischen Effekt des Kalziumantagonisten verantwortlich. Deswegen ist eine Kombination von einem Kalziumantagonisten und einem Saluretikum nicht so synergistisch wirksam. Hingegen entsteht durch die Gefäßdilatation eine reflektorische Aktivierung des Sympathikus und durch einen Betablocker lässt sich hier ein besonders günstiger Synergismus erzielen.

Bei der Durchsicht der in Symplicity-HTN-2 und -HTN-3 verwendeten Medikamente fällt auf, dass in Symplicity-2 und -3 zwar an die 100 % der Patienten einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker, jedoch nur ca. 57 % der Patienten die maximale Dosis eines Kalziumantagonisten und nur 85 % einen Betablocker erhielten. Aus den Medikamententabellen dieser Arbeiten (Symplicity-2 und -3) ist damit auch belegt, dass sinnvolle Medikamentenkombinationen an vielen dieser Patienten nicht angewendet wurden.

Weiters fällt die geringe Verwendung von Aldosteron-Antagonisten in den Symplicity-Studien auf. Dabei ist bekannt, dass ein milder Aldosteronismus mit einer erhöhten Aldosteron-Renin-Ratio bei vielen Patienten mit so genanntem „primärem“ Hochdruck besteht [17] und dass viele dieser Patienten daher besonders gut auf Spironolacton ansprechen. In der ASPIRANT-Studie wurde gezeigt, dass die Zugabe eines Aldosteron-Antagonisten bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie den systolischen 24-h-Blutdruck um 10 mmHg senkt [18]. In den oben erwähnten Studien erhielten jedoch nur zwischen 17 und 22 % der Patienten einen Aldosteron-Antagonisten, auch die Aldosteron-Renin-Ratio wurde nicht gemessen. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz stellt eine Kontraindikation für die Verabreichung von Aldosteron-Anta-

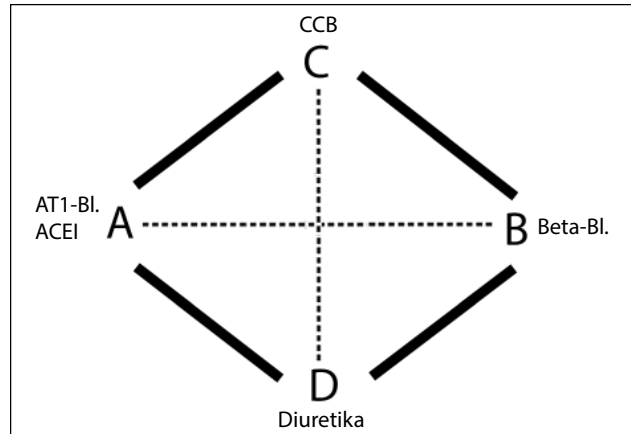


Abbildung 4: ABCD-Regel für die Behandlung des Hochdrucks: Sinnvolle Kombinationen sind durch die durchgezogenen Verbindungslinien dargestellt. Weniger wirksame Kombinationen sind strichliert gezeichnet. ACEI oder ARB benötigen für die volle Wirksamkeit ein Saluretikum, ein CCB zusätzlich einen Betablocker. Hier sind es in erster Linie pathophysiologische Argumente: ACE-Hemmer und AT1-Blocker reduzieren über präsynaptische A-II-Rezeptoren an der sympathischen Nervenendigung die Noradrenalin-Freisetzung, sodass durch diese Medikamentengruppe eine Reduktion der sympathischen Neurotransmission bewirkt wird und ein Betablocker weniger gut synergistisch wirkt. Saluretika hingegen stimulieren das Renin-Angiotensin-System und die Blockade eines stimulierten Systems ist klarerweise wirksamer. Andererseits bewirken die Kalziumantagonisten über renale Vasodilatation eine Natriurese, sodass Saluretika dann weniger synergistisch wirken. Sogar die am meisten retardierten Kalziumantagonisten führen noch zu einer sympathischen Stimulation, sodass dann Betablocker besonders effektiv sind.

Die Rolle der Betablocker wird mittlerweile bei gut therapierbarer Hypertonie, nicht jedoch bei therapieresistentem Hochdruck, auch kritisch gesehen. Aus der Medikamentenliste der Symplicity-Studien ist ersichtlich, dass diese Grundregeln bei einem größeren Teil der Patienten mit „Therapieresistenz“ nicht eingehalten wurden. Es ist bedauerlich, dass die ABCD-Regel in dieser Form erstaunlicherweise nicht in den Guidelines der internationalen Hochdruckgesellschaften enthalten ist. Mod. nach [21]. © Skrabal.

gonisten dar, da dadurch das renale Prostaglandinsystem blockiert [19] und die Nierenperfusion entscheidend reduziert werden kann. Es wurde auch in einer riesigen Beobachtungsstudie von nahezu einer halben Million Patienten gezeigt, dass von den Patienten mit „anscheinend therapieresistenter“ Hypertonie nur jeder zweite Patient eine optimale Auswahl von Antihypertensiva erhielt [20]. Diese „Real world“-Beobachtungsstudie ist deswegen so relevant, weil sie zeigt, wie leichtfertig Patienten als „therapieresistent“ eingestuft werden.

Folgende Vorschläge beim Vorliegen einer Therapieresistenz sollten eingehalten werden:

- Striktes Einhalten und Überwachung der Allgemeinmaßnahmen (siehe unten).
- Striktes Einhalten der ABCD-Regel [21], wie in Abbildung 4 gezeigt. Das heißt, zwingende Gabe eines ACE-Hemmers oder AT1-Blockers mit einem Saluretikum einerseits und eines Betablockers kombiniert mit einem Kalziumantagonisten andererseits.
- Falls dann noch erforderlich, zusätzlich die Zugabe eines Aldosteron-Antagonisten, sofern es die Nierenfunktion und das Serum-Kalium erlauben. Unter der Kombination von ACE-Hemmer oder AT1-Blocker einerseits und Spironolacton andererseits sollten schon nach einer Woche nach Einleiten der Kombinationstherapie das Serum-Keatinin und das Serum-Kalium kontrolliert werden.
- Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, kann es sich bewähren, das Thiaziddiuretikum durch ein retardiertes Schleifendiuretikum, z. B. durch Lasix ret. 30 mg/d, oder durch Torasemid zu ersetzen.

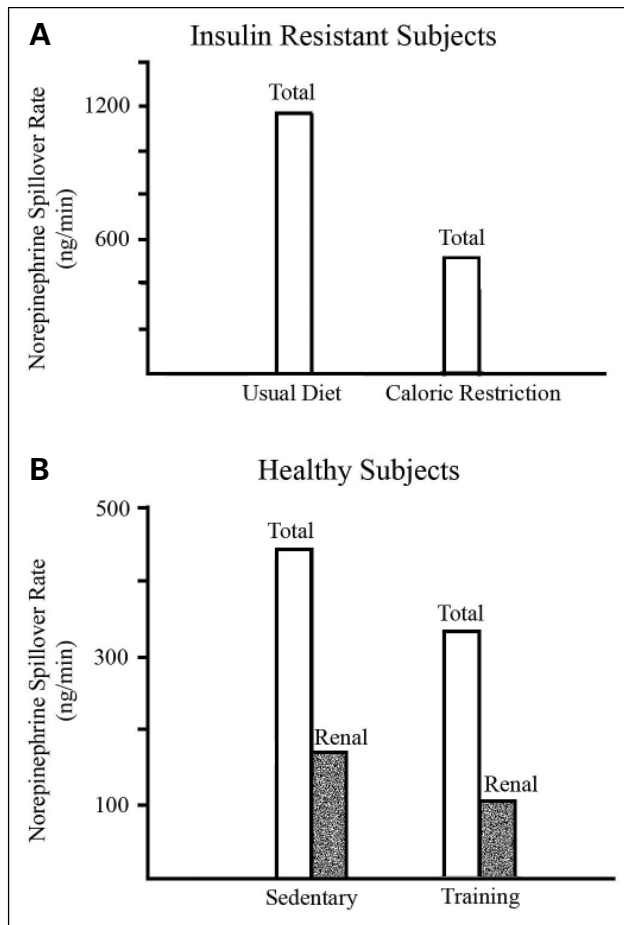


Abbildung 5: Reduktion des sympathischen Outflow durch Gewichtsreduktion (A) und Ausdauertraining (B), gezeigt von genau den Autoren, die in der Folge die invasive sympathische Katheter-Denervierung propagiert haben. Mod. nach [23, 24]. © Skrabal.

- Sofern dann noch nötig, auch Zugabe eines Alphablockers. Dieser sollte allerdings nur angewendet werden, wenn tatsächlich bereits auch ein Betablocker in der Medikamentenkombination enthalten ist, weil in der ALLHAT-Studie [22] gezeigt wurde, dass Alphablocker allein die Gefahr der Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit sich bringen.
- Reichen diese erwähnten Maßnahmen nicht aus, den Blutdruck zu kontrollieren, kann zusätzlich auch ein zentral wirksames Antihypertensivum, z. B. Rilmenidin, dazu gegeben werden, wobei naturgemäß bei bereits erfolgter Verabreichung des Betablockers der Synergismus mit dem Betablocker nur geringe zusätzliche Vorteile bringt.

Es ist bedauerlich, dass Nepresol (Hydralazin) in Österreich nicht mehr erhältlich ist, da die Kombination eines hoch dosierten Betablockers mit diesem Medikament und einem retardierten Scheifendiuretikum eine äußerst effektive Medikamentenkombination darstellt. In schwierigen Fällen lohnt es sich, Hydralazin aus dem Ausland zu bestellen.

■ Zusätzlich notwendige Allgemeinmaßnahmen

Warum wird in dem vorliegenden Artikel so viel Wert auf das Einhalten der Allgemeinmaßnahmen gelegt? Wenn die Ursachen des Hochdrucks weitgehend bekannt sind, wird man wohl nicht die Noxen, die ihn ausgelöst haben, weiter wirken lassen. Dies würde wohl jeder Vernunft widersprechen. Mit den oben angeführten Medikamentenkombinationen gelingt es nahezu in jedem Fall, den Hochdruck unter die geforderten 140 mmHg systolisch zu senken, wenn kein sekundärer Hochdruck vorliegt und wenn vor allem die Allgemeinmaßnahmen, wie Reduktion des Kochsalzkonsums, Gewichtsreduktion und körperliches Training, eingehalten werden.

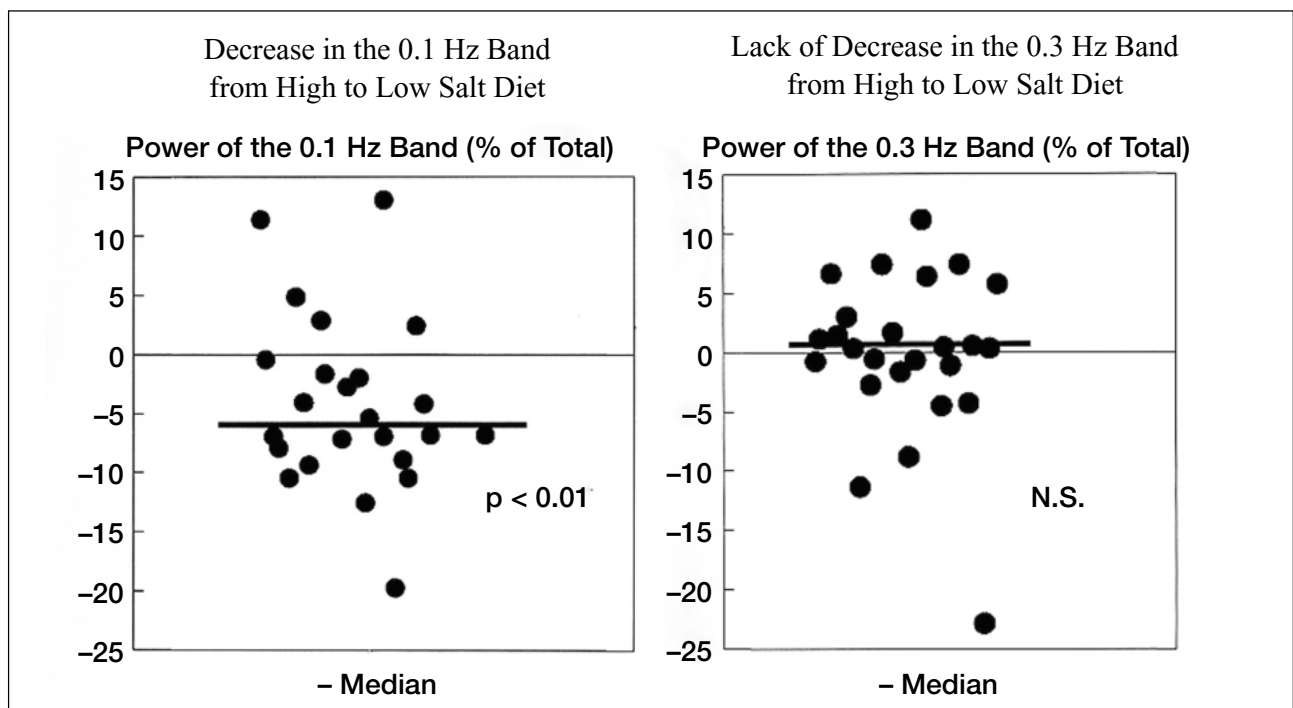


Abbildung 6: Diese Abbildung zeigt mithilfe der Spektralanalyse den Rückgang des zentralen Sympathikotonus durch Kochsalzrestriktion von 12 auf 3–5 g/d, während der durch die Spektralanalyse gemessene Parasympathikus unverändert bleibt. Die Daten wurden in Studien von Skrabal, Kotanko et al. [16, 25] an normotensiven Probanden erhoben. Es ist nicht einsichtig, warum dieses physiologische Prinzip im Laufe der Hochdruckentwicklung verloren gehen sollte. Erstellt nach Daten aus [16, 25]. © Skrabal.

Abbildung 5 zeigt die Wirksamkeit der angesprochenen Allgemeinmaßnahmen auf den sympathischen Outflow just von jenen Autoren, die sich für die apparative sympathische Denervierung starkgemacht haben. In Teil A der Abbildung wird gezeigt, wie durch eine Gewichtsreduktion der Noradrenalin-Spill-Over im Körper und speziell an der Niere reduziert werden kann [23] und Teil B zeigt die Wirksamkeit von Ausdauertraining [24] auf denselben Parameter. Abbildung 6 zeigt eine Reduktion des zentralen sympathischen Outflow, gemessen durch eine Spektralanalyse der Herzratenvariabilität. Wie ersichtlich wird durch eine kochsalzarme Kost von 12 auf 3–4 g/d das 0,1-Hz-Band des Sympathikus reduziert, nicht aber das 0,3-Hz-Band des Parasympathikus verändert. Die Daten wurden an normotensiven Probanden erhoben [16, 25], um ein wichtiges physiologisches Prinzip aufzuzeigen, was natürlich besonders relevant für die Prävention der Hypertonie ist und im Laufe der Hypertonieentwicklung wohl nicht verloren gehen sollte. Wie wirksam die konsequente Natriumreduktion tatsächlich ist, ist in Abbildung 7, die aus der Originalarbeit von Kempner stammt, ersichtlich. Zum damaligen Zeitpunkt waren effektive Antihypertensiva nicht erhältlich, trotzdem konnte bei den meisten Patienten durch eine konsequente Reis-Früchte-Diät, die nur ca. 10 mmol Kochsalz enthielt, eine dramatische Blutdrucksenkung erreicht werden. Die Wirksamkeit einer Reduktion der Kochsalzzufuhr bei therapieresistentem Hochdruck wurde auch in einer in den letzten Jahren durchgeführten randomisierten Studie von der Gruppe um Susanne Oparil [26] gezeigt: Eine Kochsalzrestriktion von 250 auf 50 mmol Natrium/Tag über nur eine Woche (!) reduzierte den Office-Blutdruck um 23 mmHg systolisch, den diastolischen Blutdruck um 9 mmHg. In gleicher Weise wurde der 24-h-Blutdruck systolisch um 20 mmHg und diastolisch um 9,8 mmHg gesenkt. Diese mit „wash-out“ und „cross-over“ sauber durchgeführte Studie hat bei fehlendem Lobbying nicht die notwendige Beachtung gefunden. Diese Studie ist auch ein weiteres Argument dafür, dass eine Therapieresistenz nicht ein permanentes Phänomen darstellt.

Bezüglich der Wirksamkeit der Gewichtsreduktion auf den Blutdruck wird auf die Metaanalyse von Neter et al. [27] verwiesen. In dieser Metaanalyse wurde gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion für jedes verlorene Kilogramm Übergewicht eine Blutdrucksenkung von 1 mmHg bringt. Hätte man in der Symplicity-Studie den BMI der Patienten von 34 auf nur 27 gesenkt, hätte dies einem Gewichtsverlust von ca. 20 kg entsprochen, demgemäß wäre der Blutdruck systolisch und diastolisch um ca. 20 mmHg gesunken.

■ Das Adhärenzproblem bei Vielfachkombinationen

Die Patienten haben natürlich mit Vielfachkombination noch mehr Probleme mit der Compliance und Therapieadhärenz [28] als bei Verabreichung einer Monotherapie, wobei jeder Arzt die Patienten diesbezüglich jedoch moralisch unterstützen kann:

Ich erkläre ihnen anhand einer Zeichnung den Einfluss der Mediahypertrophie auf den Blutdruck und weise darauf hin, dass nach einigen Wochen bzw. spätestens nach Monaten, unter der konsequenten antihypertensiven Therapie, diese un-

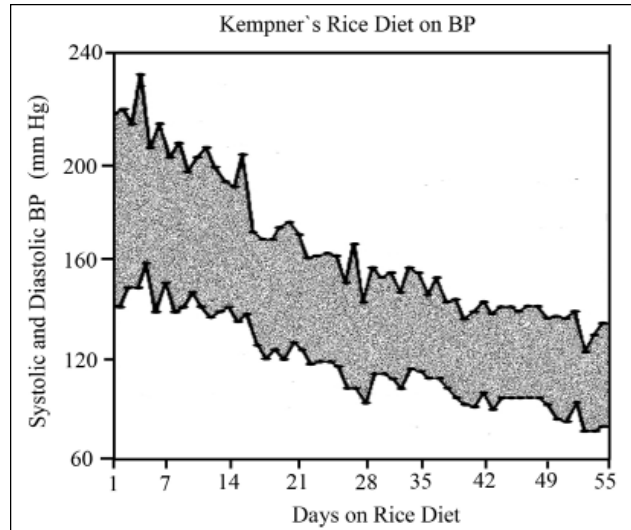


Abbildung 7: Diese Abbildung zeigt Daten aus der Prä-Antihypertensiva-Ära, in der durch die Reis-Früchte-Diät von Kempner auch bei massiver Hypertonie eine exzellente Blutdrucksenkung erreicht werden konnte. Solange die Kochsalzausscheidung als Maß für die Zufuhr nicht monitorisiert und nachweislich nicht auf zumindest 5 g/d gesenkt ist (entsprechend einem Nüchtern-Harnnatrium/Kreatinin-Quotienten < 50 mmol/g Kreatinin), darf sicher nicht von therapieresistentem Hochdruck gesprochen werden. Erstaunlicherweise wurde diese einfache Maßnahme in keiner der Symplicity-Studien ergriffen. Mod. nach [32]. © Skrabal

günstige Zunahme der Muskelmasse an der Gefäßwand verschwindet, die Medikamente Schritt für Schritt abgebaut werden können und dass man in späterer Folge sicher auch mit 1 oder 2 Tabletten morgens das Auslangen finden wird.

Gleichzeitig sind die Patienten aufgefordert, ihren Kochsalzkonsum zu reduzieren, wobei mittels einer Harnsammlung über 24 h nachzuweisen wäre, dass das 24-h-Harnnatrium, das im „steady state“ genau die Kochsalzzufuhr widerspiegelt, auf ca. 50 mmol/Tag reduziert wurde. Wie wir gezeigt haben, ist die Messung des Nüchtern-Natrium/Kreatinin-Quotienten die noch einfachere Methode zur Überwachung der Natriumzufuhr; dieser sollte < 40 mmol/g Kreatinin liegen [29].

Diese Therapie ist besonders bei intelligenten, kooperativen Patienten äußerst wirkungsvoll. Bei Patienten, die weiterhin nicht gewillt sind, ihr massives Übergewicht abzubauen bzw. ihre diätetischen Gewohnheiten anzupassen, wird die erwähnte Vielfachkombination auch über längere Zeit aufrecht bleiben müssen. Allerdings ist bei ausreichender Blutdruckkontrolle, auch ohne Einhalten von Allgemeinmaßnahmen, eine Medikamentenreduktion durch Rückgang der Mediahypertrophie bei genügend guter Einstellung in Sicht. Nach ausführlicher und strukturierter Information des Patienten sehe ich bei mündigen Patienten nach wie vor die Möglichkeit, Lebensstilmodifikationen zu bewirken, obwohl wir alle wissen, wie schwierig dies im Alltag tatsächlich ist.

Man kann jedem hypertensiologisch orientierten und versierten Internisten und praktischen Arzt den Erfolg der oben erwähnten medikamentösen Therapie in Kombination mit den Allgemeinmaßnahmen gewährleisten, sofern nicht eine sekundäre Hypertonie durch eine Nierenarterienstenose, ein Phäochromozytom oder einen Mineralokortikoid-Hochdruck verursacht ist. Auch eine Weißkittelhypertonie sowie ein Schlaf-

apnoesyndrom [30] sind ebenfalls in Betracht zu ziehen [31]. Beim primären Hyperaldosteronismus sind 50 mg Spironolacton keinesfalls ausreichend, sondern Dosen bis zu 200 mg täglich können zur Normalisierung des Blutdrucks erforderlich sein. Der renoparenchymatöse Hochdruck, auch mit Niereninsuffizienz, lässt sich hingegen mit obigen Medikamentenkombinationen gut behandeln.

Selbstverständlich ist bei jeder Hypertonie eine dieser sekundären Ursachen auszuschließen, bevor man den Patienten über Monate mit einer daher nicht wirksamen und nicht gerechtfertigten Vielfachkombination von Antihypertensiva behandelt. Dafür sollte im Sinne der Ökonomie jeweils nur ein einzelnes Verfahren – jeweils mit der höchsten Sensitivität und Spezifität und der geringsten Invasivität – verwendet werden: Die Verwendung einer MR-Angio der Niere mit gleichzeitiger Beurteilung der Nebennieren, eine Bestimmung der Aldosteron/Renin-Ratio und eine Bestimmung von Plasma-Metanephrin und Normetanephrin sind für den Autor die zielstrebigsten Verfahren.

■ Relevanz für die Praxis

Resistente Hypertonie, sofern es sich nicht um eine sekundäre Hypertonie (renale, renovaskuläre, endokrine Hypertonie) handelt, ist keine eigene Krankheit, sondern eine Folge von jahrelang schlecht kontrollierter Hypertonie. Bei sinnvoller Medikamentenkombination (ABCD-Regel), Einhalten einer Kochsalzreduktion auf < 5 g Kochsalz pro Tag und Gewichtsabnahme bei hohem BMI ist eine „Therapieresistenz“ voll reversibel und erspart sinnlose invasive Eingriffe wie renale Denervierung. Die Konsequenzen dieses Eingriffes sind derzeit nicht abzuschätzen, da bekanntlich Vernarbungen auch erst nach Jahren oder Jahrzehnten schrumpfen. Nach dem Abstandgesetz erfährt die Nierenarterie selbst eine um Potenzen höhere Energiedosis als das in der Adventitia liegende sympathische Nervengeflecht. Derzeit ist daher von diesem Eingriff unbedingt abzuraten.

■ Danksagung

Die Arbeiten von Skrabal zu diesem Thema wurden in der Vergangenheit vom Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung Österreich sowie vom Zukunftsfonds des Landes Steiermark unterstützt. Ich bedanke mich bei Thomas Weber und Jörg Slany für die kritische Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Anregungen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor meldet keine Interessenkonflikte bei der Verfassung dieser Arbeit.

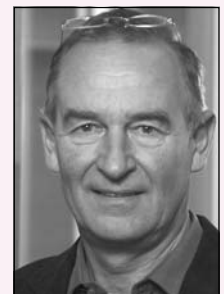
Literatur:

- DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 556–60.
- DiBona GF. Interaction of stress and dietary NaCl intake in hypertension: renal neural mechanisms. *Compr Physiol* 2013; 3: 1741–8.
- Skrabal F, Kotanko P, Meister B, et al. Up-regulation of alpha 2 adrenoceptors and down-regulation of beta 2 adrenoceptors by high-salt diet in normotensive men: enhanced up-regulation of operative (alpha 2:beta 2) adrenoceptor ratio predicts salt sensitivity. *J Hypertens Suppl* 1986; 4: S196–S199.

- Franssen C, Wollersheim H, de Haan A, et al. The influence of different beta-blocking drugs on the peripheral circulation in Raynaud's phenomenon and in hypertension. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 652–9.
- Michel MC, Brodde OE, Insel PA. Peripheral adrenergic receptors in hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 107–20.
- Schlaich MP, Lambert E, Kaya DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.
- Symplcity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
- Bhatt DL, Kandari DE, O'Neill WW, et al.; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation in resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
- Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 63: 991–9.
- Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH Position Paper: Renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837–41.
- Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 89–101.
- Christensen KL. Reducing pulse pressure in hypertension may normalize small artery structure. *Hypertension* 1991; 18: 722–7.
- Moreau P, d'Uscio LV, Shaw S, et al. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy: reversal by ET(A)-receptor antagonist. *Circulation* 1997; 96: 1593–7.
- Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, et al. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220–5.
- Skrabal F. The restriction of salt intake for the prevention and treatment of high blood pressure. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 1342–50.
- Campbell NR, Lackland DT, Chockalingam A, et al.; Executive Board of the World Hypertension League; Executive Committee of the International Society of Hypertension. The International Society of Hypertension and World Hypertension League call on governments, nongovernmental organizations and the food industry to work to reduce dietary sodium. *J Hypertens* 2014; 32: 446–7.
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315–8.
- Václavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57: 1069–75.
- Zhang MZ, Hao CM, Breyer MD, et al. Mineralocorticoid regulation of cyclooxygenase-2 expression in rat renal medulla. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F509–F516.
- Egan BM, Zhao Y, Li J, 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: 691–7.
- Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, et al.; Executive Committee, British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 81–6.
- Einhorn PT, Davis BR, Massie BM, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis. *Am Heart J* 2007; 153: 42–53.
- Esler M, Straznicki N, Eikelis N, et al. Mechanisms of obesity related hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 787–96.
- Meredith IT, Friberg P, Jennings GL, et al. Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in humans. *Hypertension* 1991; 18: 575–82.
- Kotanko P, Höglinger O, Skrabal F. Beta 2-adrenoceptor density in fibroblast culture correlates with human NaCl sensitivity. *Am J Physiol* 1992; 263: C623–C627.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54: 475–81.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878–84.
- Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, et al. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 218–25.
- Skrabal F. Nomogram for the relation between plasma renin activity and fasting urinary sodium creatinine ratio. *Dtsch Med Wochenschr* 1975; 100: 2649–51.
- Demede M, Pandey A, Zizi F, et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the primary-care setting. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 340929.
- Hajizadeh N, Assadi F. Resistant hypertension: current status, future challenges. *Int J Prev Med* 2014; 5 (Suppl 1): S21–S24.
- Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1948; 4: 545–77.

Univ.-Prof. Dr. Falko Skrabal

ist Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Nephrologie. Er war Leiter des Departments für Endokrinologie an der Univ.-Klinik für Innere Medizin in Innsbruck, Vorstand der Abteilung für Innere Medizin und ärztlicher Leiter des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Graz, Marschallgasse, und ist derzeit Leiter des Instituts für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselmedizin in Graz. Er lehrt „Innere Medizin unter spezieller Berücksichtigung von Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen“ am Universitätsklinikum Graz.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung