

ÜBERSICHTSARBEIT

Behandlungsstrategien bei therapieresistenter arterieller Hypertonie

Felix Mahfoud*, Frank Himmel*, Christian Ukena, Heribert Schunkert, Michael Böhm, Joachim Weil

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die therapieresistente arterielle Hypertonie wird als nicht leitliniengerechte Blutdruckeinstellung trotz antihypertensiver Dreifachtherapie in maximaler oder maximal tolerierter Dosis, unter Einbeziehung eines Diuretikums, definiert. Mit einer Prävalenz von circa 5–15 % bei Patienten mit Bluthochdruck ist sie in Haus- und Facharztpraxen allgegenwärtig.

Methode: Übersichtsarbeit unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien und nach selektiver Medline-Literaturrecherche.

Ergebnisse: Die Behandlung des therapieresistenten Bluthochdrucks beruht auf einem multimodalen Therapievorgehen mit systematischer Identifikation von sekundären Hypertonieursachen und Ausschluss von Pseudoresistenzen. Die Optimierung des Körpergewichts, salzarme Kost, körperliche Aktivität und Alkoholkarenz stellen wichtige nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen dar. Hinzu kommt eine individualisierte pharmakologische Kombinationstherapie mit Substanzen unterschiedlicher Wirkmechanismen. In der Pathophysiologie kommt der Aktivierung des Sympathikus eine übergeordnete Bedeutung zu. Durch die neuerdings verfügbare interventionelle renale Denervation der sympathischen Nervenfasern kommt es bei etwa 84 % der Behandelten zu einer klinisch relevanten und anhaltenden Blutdruckreduktion (Praxisblutdruck im Mittel –32 mmHg systolisch beziehungsweise –12 mmHg nach 6 Monaten, $p < 0,001$). Dabei konnte die Intervention bei 201 der 206 (98 %) systematisch in Studien erfassten Patienten ohne Komplikationen durchgeführt werden. Zu den klinisch relevanten Komplikationen gehören unter anderem Pseudoaneurysmen der A. femoralis sowie eine Nierenarterien-dissektion während der Platzierung des Ablationskatheters.

Schlussfolgerung: Die therapieresistente arterielle Hypertonie fordert ein interdisziplinäres, multimodales Therapiergime. Bei Patienten mit medikamentös nicht ausreichend einstellbarem Bluthochdruck sollten neue und vielversprechende Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen werden.

► Zitierweise

Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J: Treatment strategies for resistant arterial hypertension. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(43): 725–31. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0725

Die arterielle Hypertonie gehört in den westlichen Industrienationen mit ihrer hohen Prävalenz zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und ist ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit.

In Deutschland erreichen lediglich zwischen 5–17 % der behandelten Hypertoniker ihren Zielwertbereich im Sinne einer kontrollierten Hypertonie (1, 2). Etwa 5–15 % aller Patienten mit Bluthochdruck weisen eine therapieresistente arterielle Hypertonie auf (3). Unterschieden werden muss zwischen einer Therapieresistenz und einer sogenannten Pseudoresistenz, beispielsweise durch mangelnde Therapietreue, situativ erhöhte Blutdruckwerte im Sinne einer Weißkittelhypertonie oder bei falscher Medikamentenkombination.

Häufig liegt bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eine sekundäre Ursache und damit eine potenziell reversible Genese des Bluthochdrucks zugrunde, so dass eine systematische Identifikation einer organischen Ursache fester Bestandteil der Behandlung sein muss. Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien und nach selektiver Medline-Literaturrecherche zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie, mit besonderem Schwerpunkt auf der interventionellen renalen Sympathikusdenervation, liefern.

Definition

Die therapieresistente arterielle Hypertonie ist als eine nicht leitliniengerechte Blutdruckeinstellung ($> 140/90$ mmHg allgemein, $> 130-139/80-85$ mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus, $> 130/80$ mmHg bei chronischer Nierenerkrankung) trotz antihypertensiver Dreifachtherapie in maximaler oder maximal tolerierter Dosierung, unter Einbeziehung eines Diuretikums definiert (3, 4). Eine sogenannte Pseudoresistenz im Sinne einer unkontrollierten Hypertonie besteht bei mangelnder Therapietreue, inadäquater antihypertensiver Medikation, falschen Messmodalitäten sowie bei der Weißkittelhypertonie. Eine Weißkittelhypertonie liegt vor, wenn der Blutdruck in der Praxis oder Klinik $> 140/90$ mmHg ist und häuslich gemessene Werte $140/90$ mmHg nicht übersteigen.

Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar: Dr. med. Mahfoud, Dr. med. Ukena, Prof. Dr. med. Böhm

Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck: Dr. med. Himmel, Prof. Dr. med. Schunkert, Prof. Dr. med. Weil

*Die beiden Erstautoren haben in gleicher Weise zum Manuskript beigetragen.

KASTEN 1

Medikamente und Substanzen, die zur Erhöhung des Blutdruckes beitragen und/oder die Wirkung der antihypertensiven Medikation vermindern können

- nichtsteroidale Antirheumatika
- Kortikosteroide
- Sympathomimetika
- Amphetamine
- orale Kontrazeptiva
- Cyclosporin
- Tacrolimus
- Erythropoietin
- trizyklische Antidepressiva
- Alkohol
- Lakritze

KASTEN 2

Ursachen einer sekundären arteriellen Hypertonie (3)

- häufig
 - obstruktives Schlafapnoesyndrom
 - chronische Nierenerkrankungen
 - primärer Hyperaldosteronismus
 - Nierenarterienstenose
- selten
 - Phäochromozytom
 - Cushing-Syndrom
 - Hyperparathyreoidismus
 - Coarctatio aortae

Epidemiologie

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland liegt im Alter zwischen 30–59 Jahren bei 10–35 % und steigt bei über 60-Jährigen auf 65 % an (1). Die exakte Prävalenz der therapierefraktären Hypertonie ist nicht bekannt (3). In der Study of Health in Pomerania (SHIP-Studie) sowie drei in der Region Augsburg durchgeführten Surveys (MONICA S2, MONICA S3, MONICA S4) findet sich eine Prävalenz der therapierefraktären arteriellen Hypertonie bei Männern von 18 % und bei Frauen von 22 % (1). In einer großen US-amerikanischen Querschnittsanalyse mit über 260 000 Patienten fand sich eine Prävalenz der therapierefraktären Hypertonie von 16 %.

Ätiologie

Die Ätiologie der therapierefraktären arteriellen Hypertonie ist multifaktoriell. Allerdings sind eine Reihe an Risikofaktoren und Komorbiditäten mit einer Therapierefraktärität assoziiert. Hierzu gehören hohes Lebensalter, hoher systolischer Blutdruck, Adipositas, hoher Salzkonsum, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, linksventrikuläre Hypertrophie und weibliches Geschlecht (3). Die suboptimale Kombination von antihypertensiven Medikamenten kann hier bei eine Ursache einer fehlenden Blutdruckeinstellung darstellen (5). Es konnte gezeigt werden, dass 18–27 % der unzureichend kontrollierten Patienten mit weniger als drei Antihypertensiva therapiert wurden (6). Auch durch eine bestehende Komedikation kann der Blutdruck gesteigert beziehungsweise die Wirkung der antihypertensiven Medikation vermindert werden (Kasten 1). Hier muss im Besonderen auf die häufig verwendeten nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) geachtet werden, da diese Substanzen durch eine vermehrte Natriumretention zu einer Hypervolämie mit konsekutiver Bluterhöhung führen können (6, 7). Weitere wichtige Medikamente, die zu einer Blutdrückerhöhung führen sind Sympathomimetika (Diät-Pillen, Amphetamine), Glukokortikoide, Östrogene in Kontrazeptiva, Antidepressiva und Erythropoietin (8). Auch körperliche Inaktivität, übermäßiger Alkohol- und Salzkonsum tragen zur Blutdrückerhöhung bei.

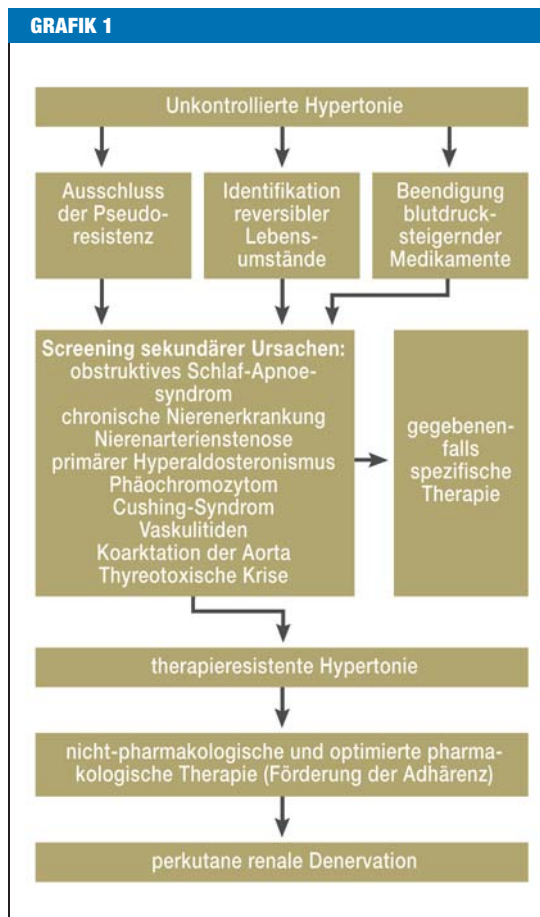
Sekundäre Hypertonie

Im Folgenden sollen die sekundären Hypertonieursachen nur kurz dargestellt werden, da sie nicht Schwerpunkt dieser Übersichtsarbeit sind (Kasten 2). Die häufigsten Formen der sekundären Hypertonie sind das obstruktive Schlafapnoesyndrom, chronische Nierenerkrankungen, der primäre Hyperaldosteronismus sowie Nierenarterienstenosen (3). Das obstruktive Schlafapnoesyndrom hat eine hohe Prävalenz bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie. Zu den in der Literatur diskutierten Pathomechanismen gehören unter anderem erhöhte Sympathikusaktivität, primärer Hyperaldosteronismus und Adipositas (9). In zwei Studien lag die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 10/h$ beziehungsweise $\geq 5/h$) bei Patienten mit resistenter Hypertonie bei 71 % beziehungsweise 85 %, wohingegen nur 38 % der Patienten mit kontrollierter arterieller Hypertonie ein Schlafapnoesyndrom aufwiesen (9, 10). In den Leitlinien wird empfohlen, bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie und entsprechender Anamnese beziehungsweise Risikofaktoren ein Schlafapnoe-Screening in Erwägung zu ziehen (4). Die chronische Niereninsuffizienz ist nicht nur Ursache eines therapierefraktären Bluthochdrucks sondern häufig auch Komplikation im Sinne eines hypertensiven Endorganschadens. Bedingt durch einen bidirektionalen Pathomechanismus zwischen Niereninsuffizienz und Bluthochdruck, erreichen weniger als 15 % der Patienten mit chronischer

Nierenerkrankung trotz einer medikamentösen Mehrfachkombination die vorgegebenen Zielwerte von < 130/80 mmHg (3). Bei etwa 10–20 % der Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie findet sich ein primärer Hyperaldosteronismus (11). Wegweisend ist hier häufig eine Hypokaliämie, wobei bis zu 50 % der Patienten mit nachgewiesenem primärem Hyperaldosteronismus eine Normokaliämie aufweisen (12). Eine hämodynamisch relevante Nierenarterienstenose (> 70 %) liegt bei etwa 10 % der Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie im Alter von > 65 Jahren vor (3). Renovasographische Untersuchungen im Rahmen von Koronarangiographien zeigen eine höhere Prävalenz der Nierenarterienstenose von bis zu 20 %, wobei nicht jede nachweisbare Nierenarterienstenose als Ursache herangezogen werden kann (3). Insbesondere bei Frauen unter 50 Jahren sollte auch an eine fibromuskuläre Dysplasie gedacht werden. Seltener Ursachen sind Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, thyreotoxische Krise, Vaskulitiden oder eine Koarktation der Aorta.

Diagnostik der therapierefraktären arteriellen Hypertonie

Bevor von einer essenziellen therapierefraktären Hypertonie gesprochen werden kann, müssen reversible beziehungsweise organische Ursachen systematisch identifiziert werden (Grafik 1). Auch muss eine Pseudoresistenz bei Weißkittelhypertonie sowie eine Pseudohypertonie (nicht-invasiv gemessene Hypertension aufgrund einer Mediasklerose der Gefäße, bei intraarterieller Normotension) ausgeschlossen werden. Potenziell reversible Ursachen umfassen Lifestyle-Modifikation (Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität, Alkoholkarenz, Reduktion der Salzzufuhr), suboptimale antihypertensive Therapie sowie blutdrucksteigernde Nebenwirkungen anderer Medikamente. Neben einer ausführlichen Anamnese (inklusive Medikamentenanamnese), körperlicher Untersuchung und der ambulanten Langzeit-Blutdruckmessung sollten bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie laborchemische Analysen der Serumelektrolyte, Glukose und Kreatinin sowie eine Urindiagnostik mit Proteinbestimmung und Natriumurinausscheidung durchgeführt werden. Ein Screening auf einen primären Hyperaldosteronismus erfolgt durch die Bestimmung der Aldosteron-Renin-Ratio. Hierbei ist unbedingt auf mögliche Interaktionen mit antihypertensiven Substanzen zu achten. Sollte sich ein Hinweis für einen primären Hyperaldosteronismus ergeben, sind weiterführende bildgebende Untersuchungen sowie eine seitentrennte Nebennierenvenenblutentnahmen notwendig. Patienten mit episodischen, krisenhaften Blutdruckanstiegen sollten auf Vorliegen eines Phäochromozytoms untersucht werden. Eine Ultraschalldiagnostik der Nierenarterien ist vor allem bei jüngeren Patienten mit Verdacht auf fibromuskuläre Dysplasie und Patienten mit erhöhtem atherogenem Risiko zum Ausschluss einer atherosklerotischen Nierenarterienstenose zu empfehlen.



Mögliches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei medikamentös nicht kontrollierter arterieller Hypertonie.

Therapie

Das Ziel der antihypertensiven Therapie ist die Prävention von hypertensiven Endorganschäden sowie eine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Morbidität. Zur Behandlung der therapierefraktären Hypertonie stehen neben den bewährten Therapieprinzipien zwei alternative neue und zum Teil noch experimentelle Therapieoptionen zur Verfügung.

Pharmakologische Therapie

Die pharmakologische Behandlung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie beinhaltet per definitionem eine medikamentöse Therapie mit mindestens drei antihypertensiven Substanzen, einschließlich eines Diuretikums. Die Auswahl und Kombination der blutdrucksenkenden Medikamente richtet sich unter anderem nach den begleitenden Komorbiditäten und dem Vorliegen hypertensiver Endorganschäden. Die Verwendung von Fixkombinationen stellt eine sinnvolle Therapieoption dar, die nachweislich die Therapietreue erhöht (13). Die Zahl an randomisierten, kontrollierten Studien zur pharmakologischen Therapie bei Patienten mit resistenter Hypertonie ist insgesamt niedrig (3). Eine Übersicht geeigneter Substanzen ist in der Tabelle dargestellt.

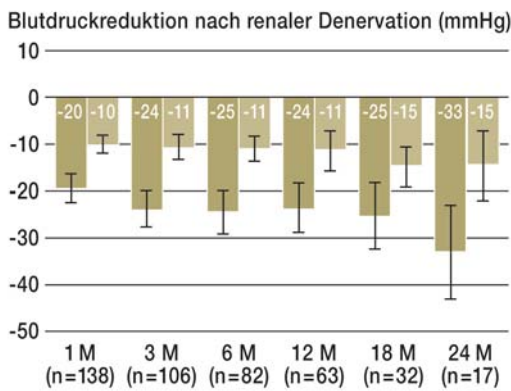
TABELLE

Medikamentöse Therapie der therapieresistenten Hypertonie

Mittel der 1. Wahl	Bei weiterhin erhöhten Blutdruckwerten
ACE-Hemmer/ Angiotensinrezeptorblocker	Renininhibitor (Aliskiren)
Diuretika (insbesondere Aldosteron- antagonisten)	direkte Vasodilatoren (Minoxidil, Dihydralazin)
Kalziumkanalblocker	zentrale alpha-2-Rezeptoragonisten (Moxonidin, Catapresan)
Betablocker	Alpha1-Rezeptorantagonisten (Urapidil) Alpha-Blocker Endothelin-Antagonisten (Darusentan, Atrasentan)

Darstellung der systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung bis zu 24 Monate nach renaler Denervation (modifiziert nach 18).

GRAFIK 2



Perkutane renale Denervation

Hintergrund

In der Pathophysiologie der medikamentös nicht einstellbaren Hypertonie sowie der Entwicklung von Endorganschäden und Komorbiditäten kommt der ausgeprägten Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine übergeordnete Bedeutung zu (14). Afferente und efferente sympathische Nervenfasern stellen eine Verbindung zwischen den Nieren und dem zentralen Nervensystem her.

Methodik

Durch eine selektive Unterbrechung dieser neuralen Verbindung mittels interventioneller intravasaler (beide Aa. renales) Radiofrequenzablation wird die Aktivität des sympathischen Nervensystems moduliert (15, 16). Über eine Punktion der Arteria femoralis wird ein spezieller Ablationskatheter (Symplicity® Catheter System, Ardian/Medtronic Inc., California, USA) unter Röntgendurchleuchtung distal in die Arteria renalis eingebracht. Durch einen Hochfrequenzstrom (maximal 8 Watt für 2 Minuten) erfolgt eine fokale Erwärmung der

Gefäßwand mit 50–70° C, wobei das Gefäß durch den hohen Blutfluss intraluminar gekühlt wird. Hierdurch werden die in der Adventitia liegenden sympathischen Nervenfasern verödet. Insgesamt werden durch zurückziehen des Ablationskatheters von distal nach proximal, im Abstand von mindestens 5 mm, 4–6 Ablationspunkte spiralförmig über das Gefäß verteilt. Die Behandlungsdauer der bilateralen perkutanen renalen Denervation beträgt circa 40–60 Minuten.

Studienlage

In der multizentrischen Proof-of-Concept-Studie Symplicity HTN-1 (15) und in der randomisierten, kontrollierten Symplicity HTN-2 Studie (17) wurde das Verfahren der interventionellen renalen Denervation bei therapieresistenter arterieller Hypertonie erfolgreich angewendet und klinisch untersucht. Die Patienten der Symplicity HTN-1 Studie (n = 45) wiesen vor der renalen Denervation unter einer Therapie mit durchschnittlich 4,7 antihypertensiven Substanzen einen Blutdruck von 177/101 mmHg auf. Primäre Endpunkte der Untersuchung waren die blutdrucksenkende Wirkung sowie die peri-prozedurale und Langzeitsicherheit des Eingriffes. Als sekundäre Endpunkte wurden die post-prozedurale renale Funktion und Noradrenalinspilloverrate definiert. Bereits nach einem Monat zeigte sich eine signifikante Blutdrucksenkung von 14 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch. Diese nahm im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten auf 27/17 mmHg zu (p = 0,026). Ein erneuter Anstieg des Blutdruckes wurde während des Studienzeitraums und auch in der aktuell veröffentlichten erweiterten Nachbeobachtung (n = 153) über einen Zeitraum von 24 Monaten nicht beobachtet (Grafik 2) (18). Dies macht eine funktionelle Regeneration beziehungsweise Reinnervation der sympathischen renalen Nervenfasern unwahrscheinlich, so dass von einem längerfristigen Effekt auf den Blutdruck ausgegangen werden kann. Die Reduktion der Sympathikusaktivität durch die Nierenarteriendenervation konnte durch eine signifikante Abnahme der renalen Noradrenalinspilloverrate (sekundärer Endpunkt) um 47 % (n = 10) bestätigt werden und korrelierte mit einer Blutdruckreduktion (–22/–12 mmHg) nach 6 Monaten (15). In die jüngst veröffentlichte randomisierte, kontrollierte Symplicity HTN-2 Studie (17) wurden zwischen Juni 2009 und Januar 2010 insgesamt 106 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (systolischer Blutdruck von ≥ 160 mmHg, ≥ 150 mmHg für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) eingeschlossen. Nach einer zweiwöchigen Observationsperiode erfolgte eine Randomisierung (1:1) in eine Behandlungs- beziehungsweise Kontrollgruppe (Fortführung der medikamentösen Therapie). Der Blutdruck zum Untersuchungsbeginn lag im Mittel bei 178/96 mmHg trotz der Einnahme von im Mittel 5,3 antihypertensiven Substanzen. Sechs Monate nach der renalen Denervation kam es zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks um 32/12 mmHg (p < 0,0001), wohingegen sich der Blutdruck in der Kontrollgruppe nicht än-

derte. Auch der häuslich gemessene Blutdruck konnte um 20/12 mmHg ($p < 0,0001$, $n = 32$) vermindert werden, während sich in der Kontrollgruppe eine diskrete Zunahme der Blutdruckwerte von 2/0 mmHg ($n = 40$) feststellen ließ. Durch die Blutdrucksenkung konnte bei 20 % der Patienten eine Reduktion der eingenommenen Medikamente beziehungsweise Dosis erzielt werden. Für 20 Patienten in der Denervationsgruppe war eine Langzeitblutdruckmessung verfügbar. Die Blutdruckreduktion nach sechs Monaten betrug 11/7 mmHg ($p = 0,007/0,014$) wohingegen sich in der Kontrollgruppe keine signifikanten Änderungen ergaben.

Aufgrund des gemeinsamen Verlaufes von sympathischen Nerven und C-Schmerzfasern, traten erwartungsgemäß während der Hochfrequenzstromabgabe Schmerzen auf. Dies machte eine Analgosedierung mit Opiaten und Sedativa notwendig. Nach Beendigung der Radiofrequenzablation sistierten die Schmerzen sofort. Bei sieben Patienten (13 %) trat peri-interventionell eine transiente Bradykardie auf, die mittels Atropin behandelt werden konnte. Die Häufigkeit des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (hypertensive Entgleisungen) unterschied sich zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe nicht signifikant (3 versus 2). Etwa bei einem Viertel der Patienten wurde ein Anstieg (> 20 %) der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in Folge der renalen Denervation beobachtet, wohingegen es bei einem Patienten zu einem Abfall der GFR (> 20 %) kam, möglicherweise in Folge einer starken Blutdrucksenkung. Bei 84 % der Patienten führte die renale Denervation zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks um mindestens 10 mmHg. Ein hoher systolischer Blutdruck (SBP) zum Untersuchungszeitpunkt ($p < 0,001$) und die Einnahme von zentralwirksamen Sympatholytika ($p = 0,018$) waren unabhängige Prädiktoren einer deutlichen Blutdrucksenkung (18). Aufgrund der niedrigen Non-Response-Rate von gegenwärtig etwa 12 % sind keine Prädiktoren eines fehlenden Ansprechens identifizierbar.

Sicherheit

Die Prozedur konnte bei 201 der 206 (98 %) systematisch in Studien erfassten Patienten ohne Komplikationen durchgeführt werden. Bei vier Patienten (1,9 %) kam es postinterventionell zu Pseudoaneurysmen der Arteria femoralis (Prävalenz bei anderen Interventionen 0,8–2,2 % [19]), die alle konservativ behandelt werden konnten. Bei einem Patienten führte die Insertion des Katheters in die Nierenarterie zu einer Nierenarterien-dissektion. Diese war nicht mit der Radiofrequenzablation assoziiert und konnte mittels Stenting folgenlos behandelt werden. Ein weiterer Patient wies sechs Monate nach der Intervention eine Zunahme einer präexistenten Nierenarterienstenose auf, die mittels Stenting behandelt wurde. Im Bereich der Nierenarterienstenose wurde zuvor keine Ablation durchgeführt, was einen Zusammenhang zwischen Stromabgabe und Stenoseprogress unwahrscheinlich macht. Bei den restlichen 205 Patienten zeigte sich duplexsonographisch,

KASTEN 3

Patienten, die für eine interventionelle renale Denervation infrage kommen (15, 17)

- In der Praxis gemessener systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg beziehungsweise ≥ 150 mmHg bei Diabetes mellitus Typ 2
- Einnahme von ≥ 3 antihypertensiven Substanzen (echte Therapieresistenz bei Therapietreue)
- Ausschluss einer sekundären Hypertonieursache
- Normale bis leicht reduzierte Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 45 mL/min/1,73 m²)
- Geeignete Nierenarterienanatomie: keine vorherige Intervention an den Nierenarterien, keine signifikante Stenose oder sonstigen Abnormalitäten der Nierenarterien

Alle der genannten Kriterien sollten erfüllt sein.

magnetresonanz- oder computertomographisch keine erkennbaren Veränderungen an den behandelten Nierengefäßen, insbesondere ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen von Nierenarterienaneurysmen oder signifikante Stenosen. Als nicht-schwerwiegende Komplikationen nach renaler Denervation traten bei jeweils einem Patienten Rückenschmerzen (kurzfristig), postprozeduraler Blutdruckabfall, Harnwegsinfektion sowie eine verlängerte Hospitalisation aufgrund von Parästhesien auf. Die bei 46 Patienten wiederholt durchgeführte spiroergometrische Untersuchung zeigte nach renaler Denervation eine signifikante Reduktion des Blutdrucks in Ruhe und während Belastung sowie eine erhaltene Blutdruckadaptation (20) ohne Anhalt für chronotrope Inkompetenz oder negative Beeinflussung ventilatorischer Parameter.

Kontraindikationen

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellen eine anatomisch nicht geeignete Nierenarterie (Diameter < 4 mm; Länge < 20 mm; Fibromuskuläre Dysplasie; relevante Nierenarterienstenose) sowie eine GFR < 45 mL/min/1,73 m² Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Kontraindikationen für eine renale Sympathektomie dar (Kasten 3). Behandlungsvorbehalte bestehen des Weiteren bei anatomischen Normvarianten wie multiplen oder akzessorischen Nierenarterien.

Einfluss auf Glukosestoffwechsel und Insulinsensitivität

Erste Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass der Glukosestoffwechsel durch eine renale Denervation günstig beeinflusst werden kann (21). Durch eine Unterbrechung des bidirektionalen Pathomechanismus zwischen sympathischer Überaktivität und Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie, konnte in einer Studie an 50 Patienten eine signifikante Reduktion der Glukose- und Insulinkonzentration sowie eine deutliche Verbesserung der Insulinsensitivität nach renaler Denervation gezeigt werden (21).

Baroreflexstimulation des Karotissinus

Durch die Stimulation von barorezeptorischen Afferenzen kommt es durch ein negatives Feedbacksystem zu einer Stimulation von parasympathischen Fasern des Nervus vagus (22). Dies wiederum führt zu einer Blutdrucksenkung und Reduktion der Herzfrequenz (23). Mit dem Rheos-Stimulator (CVRx, Minneapolis, USA) steht ein voll implantierbares Gerät zur Baroreflexstimulation zur Verfügung. Elektroden werden beidseits im Bereich der Arteria carotis platziert und mit einem subklavikulär implantierten Aggregat konnektiert. Die Device Based Therapy in Hypertension Studie (DeBuT-HT) konnte bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie nach zwei Jahren eine Blutdruckreduktion von 33 ± 8 mmHg systolisch und 22 ± 6 mmHg diastolisch ($p = 0,001/0,002$; $n = 17$) zeigen (24). Allerdings traten bei 8 von 42 Implantationen (19 %) schwerwiegende Komplikationen (zum Beispiel Schlaganfall, Zungenparese, Infektion, Aggregatdislokation) auf. Die jüngst veröffentlichte randomisierte, placebo-kontrollierte Rheos Studie an 265 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie zeigte in der Gruppe mit Baroreflexstimulation eine signifikante Blutdruckreduktion, jedoch wurden die Endpunkte für akutes Ansprechen und prozedurale Sicherheit nicht erreicht (25). Die Baroreflexstimulation scheint eine effektive, anhaltende Blutdrucksenkung zu vermitteln. Der gefäßchirurgische Eingriff an der A. carotis in Vollnarkose, die häufigen Aggregatwechsel und die Implantation eines Devices mit möglichen Infektionsfolgen schränken die klinische Anwendung jedoch ein. Zurzeit befindet sich ein neues Aggregat mit nur einseitiger Sondenplatzierung in klinischer Erprobung. Bei selektionierten Patienten mit schwerer therapieresistenter Hypertonie stellt sie eine experimentelle Behandlungsstrategie dar.

Zusammenfassung

Die Behandlung der therapieresistenten Hypertonie erfordert einen multimodalen und interdisziplinären Therapieansatz. Neben einer individualisierten pharmakologischen Therapie und der Behandlung von potenziell reversiblen Ursachen müssen sekundäre Hypertonieformen systematisch identifiziert und entsprechend behandelt werden. Alternative Behandlungsoptionen für ausgewählte Patienten mit therapieresistenter Hypertonie stellen die minimal-invasive renale Denervation oder die Barorezeptorstimulation dar. Die renale Sympathikusdenervation ist ein komplikationsarmes, interventionelles Verfahren, das zu einer signifikanten und anhaltenden Blutdrucksenkung führen kann. Inwieweit sich dieses Verfahren auch zur Behandlung anderer Erkrankungen mit erhöhter sympathischer Aktivität (zum Beispiel chronische oder terminale Niereninsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz) eignet, muss in weiteren Studien untersucht werden. Klinische Register und kontinuierliche Nachbeobachtungen der behandelten Patienten sind notwendig, um die Langzeiteffekte und die Sicherheit des neuen Verfahrens abschließend beurteilen zu können. Zu diesem Zweck ist das German Renal Denervation (GREAT) Registry auf den Weg gebracht worden, in dem Patienten nach renaler Denervation systematisch nachverfolgt werden.

KERNAUSSAGEN

- Die Optimierung des Körpergewichts, konsequente Salzrestriktion, körperliche Aktivität und Alkoholkarenz stellen wichtige nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen dar.
- Neben einer individualisierten, optimierten pharmakologischen Therapie (vor allem der Einsatz von Diuretika) müssen reversible und sekundäre Hypertonieursachen systematisch identifiziert und entsprechend behandelt werden.
- Klinisch evaluierte Verfahren wie die minimal-invasive renale Denervation sollten bei ausgesuchten Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie in Erwägung gezogen werden.
- Die renale Denervation stellt ein komplikationsarmes, interventionelles Verfahren dar, das zu einer signifikanten und anhaltenden Blutdrucksenkung führen kann.
- Klinische Studien und Register mit Langzeituntersuchung (> 2 Jahre) müssen folgen, um den Stellenwert des neuen Verfahrens zu evaluieren.

Interessenkonflikt

Die Autoren des Artikels haben Forschungsgelder der Firma Ardian/Medtronic Inc., Palo Alto, USA zur Durchführung von klinischen Studien erhalten.

Dr. Mahfoud, Dr. Ukena und Prof. Böhm werden durch das Ministerium für Wirtschaft und Wissenschaft des Saarlandes und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe KFO 196) unterstützt.

Dr. Mahfoud wird von der Deutschen Hochdruckliga unterstützt und hat Vortrags-/Beraterhonorare von Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novartis und Takeda Pharma erhalten.

Dr. Himmel wird im Rahmen des „AF-Stipendiums“ von Medtronic unterstützt und hat Vortrags-/Beraterhonorare von Medtronic, St. Jude Medical erhalten.

Dr. Ukena hat Vortrags-/Beraterhonorare von Boehringer Ingelheim und Medtronic erhalten.

Prof. Schunkert hat Vortrags-/Beraterhonorare von Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Berlin-Chemie, MSD, Takeda und Servier erhalten.

Prof. Böhm hat Vortrags-/Beraterhonorare von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier, Medtronic und Pfizer erhalten.

Prof. Weil hat Vortrags-/Beraterhonorare von Actelion, Astra Zeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo, Novartis, Medtronic und Pfizer erhalten.

Manuskriptdaten

eingereicht: 14. 3. 2011, revidierte Fassung angenommen: 19. 5. 2011

LITERATUR

1. Lowel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Volzke H: Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 2586–91.
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al.: Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al.: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–26.

4. Deutsche Hochdruckliga e.V. – DHL: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2009; 38: 137–88.
5. Thoenes M, Tebbe U, Rosin L, et al.: Blood pressure management in a cohort of hypertensive patients in Germany treated by cardiologists. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(6): 483–91.
6. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP: Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003; 21: 1199–205.
7. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H: Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 2332–41.
8. Makris A, Seferou M, Papadopoulos DP: Resistant hypertension workup and approach to treatment. *Int J Hypertens* 2010; 2011: 598694.
9. Goncalves SC, Martinez D, Gus M, et al.: Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007; 132: 1858–62.
10. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA: Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453–9.
11. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al.: Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921–6.
12. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P: Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–6.
13. Hill MN, Miller NH, Degeest S: Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5: 56–63.
14. Mahfoud F, Böhm M: Interventional renal sympathetic denervation – a new approach for patients with resistant hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 2422–5.
15. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al.: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
16. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD: Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–4.
17. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
18. Symplicity HTN-1 Investigators: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
19. Lenartova M, Tak T: Iatrogenic pseudoaneurysm of femoral artery: case report and literature review. *Clin Med Res* 2003; 1: 243–7.
20. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al.: Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(11): 1176–82.
21. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al.: Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940–6.
22. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Böhm M, Esler M, Schlaich M: Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation* 2011; 123: 209–15.
23. Heusser K, Tank J, Engeli S, et al.: Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010; 55: 619–26.
24. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidl J, et al.: Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 1254–8.
25. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK 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): 765–73.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Felix Mahfoud
Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, Gebäude 40
66421 Homburg/Saar
felix.mahfoud@uks.eu

SUMMARY

Treatment Strategies for Resistant Arterial Hypertension

Background: Resistant hypertension is defined as blood pressure above the target range set by current guidelines despite the concurrent use of three or more antihypertensive drugs of different classes, including a diuretic, at their maximum or highest tolerated doses. This problem affects 5% to 15% of all hypertensive patients and is thus commonly seen by both primary care physicians and specialists.

Methods: Review of current guidelines and pertinent literature revealed by a selective Medline search.

Results: The treatment of resistant hypertension is multimodal, involving systematic identification of secondary causes of hypertension as well as the exclusion of pseudo-resistance (inadequate treatment). Non-pharmacological treatment includes weight loss, dietary salt restriction, exercise, and abstinence from alcohol. Drug treatment consists of an individualized combination of antihypertensive agents with different mechanisms of action. Activation of the sympathetic nervous system is considered to be a major element in the pathogenesis of resistant hypertension; a new interventional treatment, selective denervation of the renal sympathetic nerves, results in clinically relevant and sustained blood pressure reduction in ca. 84% of the patients undergoing the procedure (a mean decrease of office systolic blood pressure by 32 mm Hg and by 12 mm Hg at six months, $p < 0.001$). Among the 206 patients who underwent this procedure in the setting of published studies, 5 had complications; these included pseudoaneurysm of the femoral artery and dissection of the renal artery during the introduction of the ablation catheter.

Conclusion: The treatment of resistant hypertension is interdisciplinary and multimodal. The new and promising option of interventional renal sympathetic denervation can be considered for patients whose high blood pressure is inadequately controlled with medication.

Zitierweise

Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J: Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(43): 725–31. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0725



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de