

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Innovative Therapieoptionen bei therapieresistenter arterieller Hypertonie

Linnenweber-Held S, Haller H

Menne J

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2012; 16

(1), 20-25

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.

Innovative Therapieoptionen bei therapieresistenter arterieller Hypertonie

S. Linnenweber-Held, H. Haller, J. Menne

Kurzfassung: Zwei neue innovative Entwicklungen nicht-medikamentöser Therapieoptionen stehen seit einigen Jahren für die therapieresistente arterielle Hypertonie zur Verfügung: Zum einen kann seit 2003 über die elektrische Stimulierung der Barorezeptoren im Sinus caroticus durch die operative Implantation von Elektroden und einen programmierbaren Pulsgenerator der Blutdruck gesenkt werden. Zum anderen ist seit 2007 die minimalinvasive, kathetergestützte renale Denervierung zur Ablation der sympathischen Nervenfasern in den Nierenarterien möglich.

Beide Verfahren reduzieren bei 70–90 % der behandelten Patienten den systolischen Blutdruck um mindestens 10 mmHg. 12 Monate nach Karotisschrittmacherimplantation wird der Blutdruck im Durchschnitt um 30–35/15–20 mmHg gesenkt. Die Ergebnisse für die renale Denervierung liegen im gleichen Bereich, tendenziell aber etwas niedriger.

Kontraindikationen für die Barorezeptorstimulation sind eine > 50%ige Karotisstenose oder

ausgeprägte Plaques. Kontraindikationen für eine renale Denervierung sind eine Nierenarterienstenose oder Z. n. Stenting der Nierenarterie sowie eine Nierenfunktionseinschränkung mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 45 ml/Min.

Schlüsselwörter: therapieresistente arterielle Hypertonie, sympathische Nervenfasern, renale Denervierung, elektrische Stimulierung der Barorezeptoren im Sinus caroticus

Abstract: Innovative Treatment Options in Resistant Arterial Hypertension. Two new treatment options of non-drug therapy have been available for several years. Since 2003, electrical stimulation of the carotid baroreceptors has been performed by operative implantation of electrodes and a programmable pulse generator to reduce blood pressure. Since 2007, minimally invasive renal denervation by catheter is possible for ablation of the afferent and efferent renal

sympathetic nervous fibers surrounding the renal artery.

Both therapies reduce systolic blood pressure in 70–90 % of patients by at least 10 mmHg. 12 months after carotis pacemaker implantation the average blood pressure reduction is 30–35/15–20 mmHg. Comparable data have been published for renal denervation but there is a tendency that the reduction is slightly less pronounced.

Patients with a carotis stenosis > 50 % or large carotis plaques are not suitable for baroreceptor stimulation. Renal denervation is contraindicated in patients with renal artery stenosis or a history of renal artery stenting. Additionally, patients with an eGFR < 45 ml/min are presently excluded from this intervention. **J Hypertonie 2012; 16 (1): 20–5.**

Key words: resistant arterial hypertension, sympathetic nervous fibers, renal denervation, electrical carotid baroreceptor stimulation

■ Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Zu den hypertensiven Endorganschäden zählen die Vaskulopathie, hypertensive Herzerkrankung, Nephropathie und zerebrovaskuläre Schädigungen. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie lag im Jahr 2000 für die erwachsene Bevölkerung weltweit bei 26,4 %, d. h. 972 Millionen Erwachsene hatten eine arterielle Hypertonie. Dabei gab es erstaunlicherweise – im Gegensatz zur gängigen Annahme – keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (26,6 % für Männer und 26,1 % für Frauen). Ein Drittel der Patienten lebte in Industrieländern und 2/3 in Entwicklungsländern [1]. Als Sonderform der arteriellen Hypertonie gilt die therapieresistente oder therapierefraktäre arterielle Hypertonie. Diese Bezeichnung wird verwendet, wenn die Hypertonie unter einer hochdosierten Dreifachtherapie inklusive Diuretikum und gegebenenfalls Lebensstiländerung (z. B. Gewichtsabnahme bei Adipositas) nicht auf Blutdruckwerte < 140/90 mmHg [2] bzw. bisher bei Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz < 130/80 mmHg zu senken ist (wenngleich die Zielwerte bei Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz seit der Revision der Europäischen Gesellschaften für Hypertonie und Kardiologie ESH/ESC 2009 wieder zurückgenommen wurden).

In den Industrieländern nehmen weltweit ca. 5–10 % der Bluthochdruckpatienten > 3 und 1–3 % sogar > 4 verschiedene Blutdruckmedikamente ein [3]. Spätestens wenn es unter so einer extensiven Therapie zu keiner Normalisierung des Blutdruckes kommt, muss ein Hypertoniespezialist bzw. ein Hypertoniezentrum zu Rate gezogen werden. Die Ursachen einer therapieresistenten Hypertonie sind vielfältig: Zu den banalen Ursachen zählen u. a. der Praxisbluthochdruck („Weißkittelhypertonie“) und die Non-Compliance. Auch fehlerhafte Blutdruckmessungen einschließlich zu kleiner Blutdruckmanschetten (insbesondere bei adipösen Oberarmen) können zu falschen Diagnosen führen. Im Weiteren sollten immer sekundäre Ursachen (wie z. B. primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Nierenarterienstenose oder Schlafapnoe) vorab abgeklärt worden sein, bevor die Diagnose einer therapieresistenten primären Hypertonie gestellt wird.

Die therapieresistente Hypertonie ist begleitet von sekundären Organschäden, wie z. B. der linksventrikulären Hypertrophie, Zunahme der Intima-media-Dicke der A. carotis, der Retinopathie oder einer Nephropathie [4].

Der Mechanismus, auf dem eine optimale Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie basieren könnte, ist noch immer nicht vollständig geklärt. Drei Mechanismen sind bekannt, die zur Blutdruckerhöhung in der essenziellen oder primären Hypertonie führen. Dazu gehören die Natrium-Volumen-Belastung, das Renin-Angiotensin-System und das sympathische Nervensystem [5].

Erste Kandidatensysteme zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie sind die gestörte Baroreflexregulation und

Eingelangt am 25. Mai 2011; angenommen nach Revision am 13. Dezember 2011
Aus der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Silvia Linnenweber-Held, Studienzentrum für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, D-30625 Hannover, Stadtfeldhamm 65; E-Mail: linnenweber.silvia@mh-hannover.de

die erhöhte Sympathikusaktivität bei diesen Patienten. Darauf basierend hat sich zum einen die Technik der Stimulation der Barorezeptoren im Sinus caroticus durch Implantation eines so genannten Karotisschrittmachers entwickelt. Zum anderen kann unter der Annahme einer erhöhten Sympathikusaktivität die hochfrequente Ablation der sympathischen Fasern der Nierenarterien (so genannte renale Denervierung) erfolgen.

■ Nicht-medikamentöse neue Therapieoptionen

Sympathisches Nervensystem

Hohe sympathische Aktivität korreliert bei vielen Erkrankungen mit einer schlechten Prognose. Dies ist u. a. bekannt für die Herzinsuffizienz, den Myokardinfarkt und das chronische Nierenversagen [6]. Die höchste sympathische Aktivität weisen Patienten mit ausgeprägter arterieller Hypertonie auf [7]. Es scheint, dass die sympathische Aktivierung mehr als ein prognostischer Marker bei kardiovaskulären und renalen Erkrankungen ist. Als Beispiel korreliert die pharmakologische Blockade der kardialen Beta-Adrenorezeptoren zur Abschwächung der kardialen Sympathikusstimulation mit einer Verbesserung der kardialen Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt und Herzversagen [8]. Ähnlich reduzieren sympatholytische Medikamente die Albuminausscheidung im Tierversuch und beim Menschen mit diabetischer Nephropathie [9, 10].

Durch die renale sympathische Aktivierung der efferenten Nervenfasern kommt es zu Reninausschüttung, Natriumretention und Reduktion des renalen Plasmaflusses, was wiederum zur Entstehung oder Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie führt.

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass eine sympatholytische Behandlung in einem experimentellen Hypertoniemodell eine Glomerulosklerose verhindern kann [11]. Dies lässt sich darüber erklären, dass die Niere eine dichte Innervation durch autonome (besonders adrenerge) efferente Neurone aufweist. Durch eine gezielte renale Denervierung der sympathischen Fasern konnte im Tiermodell eine Verzögerung der Niereninsuffizienz bewirkt werden [12]. Umgekehrt verursacht im Tiermodell eine elektrische renale Nervenstimulation einen Aktivitätsanstieg des Renin-Angiotensin-Systems, der Natrium-Rückresorption und des renalen Gefäßwiderstands. So konnte in Tierexperimenten gezeigt werden, dass eine Barorezeptordenervierung im Sinus caroticus und Aortenbogen einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks bewirkt.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über das autonome Nervensystem [13].

Renale Denervierung

Die renale Denervierung sympathischer Fasern konnte bisher nur in Form der chirurgischen Nephrektomie oder Sympathektomie erfolgen [14]. Die Nachteile und Folgen, wie schwere orthostatische Hypotonie, Impotenz und Inkontinenz, komplizierten dieses Verfahren und führten dazu, dass diese Therapieoption nicht weiter verfolgt wurde, nachdem neue Antihypertensiva entwickelt worden waren [15].

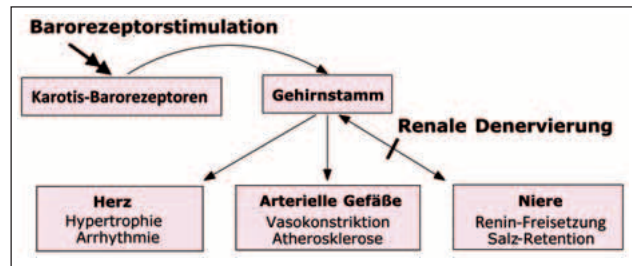


Abbildung 1: Sympathisches Nervensystem und neue Therapieansätze. Die Abbildung zeigt schematisch die Funktion des autonomen Nervensystems. Dieses steuert über unterschiedliche Zentren im Hirnstamm den Gefäßtonus, die kardiale und renale Funktion. Diese Mechanismen spielen eine wichtige Rolle bei der Blutdruckregulation. Informationen über die aktuelle Blutdruckhöhe bekommt das System u. a. über die Karotis-Barorezeptoren. Durch Stimulation der Barorezeptoren oder teilweise Zerstörung der efferenten und afferenten Nierennervenfasern kann durch neue therapeutische Interventionen Einfluss auf den Blutdruck genommen werden.

Seit einigen Jahren ist nun die minimalinvasive renale Denervierung durch eine direkte Katheterablation möglich. Hierbei wird über die Arteria femoralis ein Katheter in die Nierenarterie platziert und zunächst soweit distal wie möglich – kurz vor der Aufteilung in die beiden Hauptäste – für 2 Minuten eine Thermokoagulation durchgeführt. Da die Nervenfasern in der Adventitia der Nierenarterie verlaufen, welche ungefähr 2–3 mm vom Lumen entfernt ist, reicht die bei einer Thermoablation entstehende Hitze aus, um die Nervenfasern dauerhaft zu schädigen. Die Gefäßmuskulatur und das Endothel, welche ebenfalls während der Thermoablation geschädigt werden, haben ein größeres Regenerationspotenzial. Um die Entstehung einer zirkulären Nierenarterienstenose zu verhindern, wird der Ablationskatheter spiralförmig zurückgezogen und alle 5 mm eine weitere Thermokoagulation für jeweils 2 Min. durchgeführt. Üblicherweise werden so pro Nierenarterie 4–6 Stellen behandelt. Abbildung 2 zeigt die Angiographie mit 4 Ablationspunkten bei einer renalen Denervierung [13]. Der Eingriff dauert im Mittel ca. 60 Min. Die Patienten sollten keine anatomischen Abnormalitäten der Nierenarterien und keine höhergradige Nierenarterienstenose oder Nierenfunktionseinschränkung (in der Symplicity-Studie eGFR nicht < 45 ml/Min. pro 1,73 m²) haben. Ein Problem bei der renalen Denervierung sind sicherlich die bei der Ablation entstehenden starken Lendenschmerzen, die einer prophylaktischen Analgesie bedürfen. Größere Komplikationen (97 % ohne Komplikationen) bei oder nach Ablation wurden erfreulicherweise bisher nicht beschrieben [16]. Komplikationen waren Blutungen im Bereich der Punktionsstelle in der Leiste und eine Dissektion der Nierenarterie bei < 1 % der Patienten, welche bei allen mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) noch während der Therapiesitzung behoben werden konnten.

Die Beeinflussung der afferenten und efferenten Nierennerven müsste theoretisch auch weitere Effekte auf andere Organe und Systeme im Körper haben. Dazu würden z. B. die Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie, Aufhebung lebensbedrohlicher Arrhythmien, Reduktion der Insulinresistenz und Verlangsamung der Nierenfunktionsverschlechterung bei chronischer Niereninsuffizienz zählen. Langzeitstudien stehen noch aus. Schlaich et al. [17] konnten zeigen, dass die sympathische Nervenaktivität im Muskel mit der Zeit nach der renalen Denervierung abnimmt.

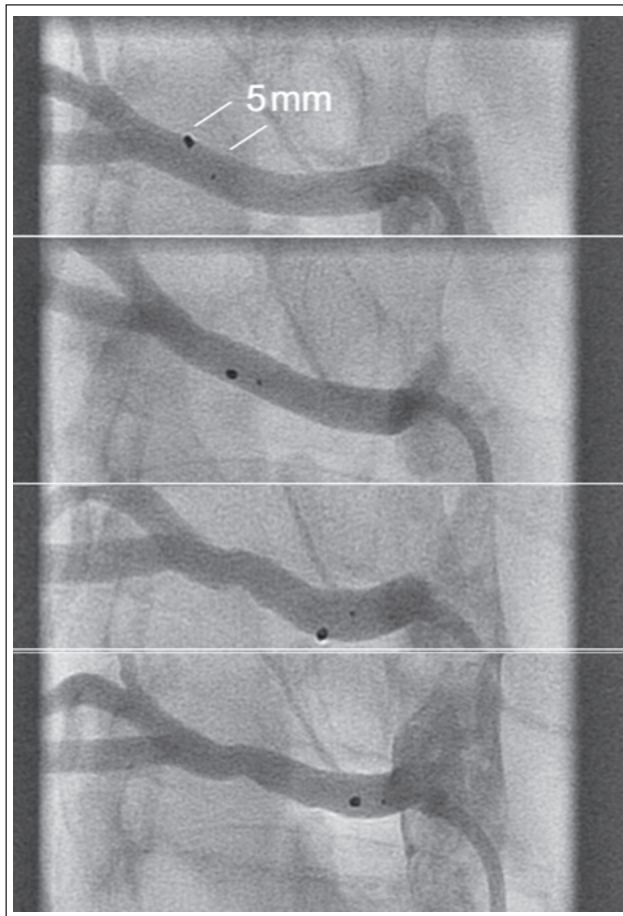


Abbildung 2: Angiographiebilder einer renalen Denervierung. In dieser Abbildung sind 4 Ablationspunkte gezeigt. Nach einigen Ablationen kommt es im Bereich der Ablation zu einer Einengung des Lumens durch die nach 2 Minuten Thermoablation entstehende Ödembildung in der Gefäßwand. Die Katheterspitze ist durch die dicke Auftreibung zu erkennen. Die zweite Verdickung ist eine Markierung im Abstand von 5 mm, um die nächste Ablationsstelle zu markieren. Die Bilder verdanken wir Prof. Klein, Abt. Kardiologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Unklar bleibt noch, ob nach der renalen Denervierung die sympathischen Nervenfasern wieder nachwachsen. Bekannt ist das Nachwachsen von Nervenfasern aus der Organtransplantation [18]. In der 24-Monate-Nachbeobachtungszeit in der Symplicity-HTN-1-Studie war die Blutdruckreduktion am Ende noch konstant, sodass eine dauerhafte Denervierung möglich erscheint. Auswertungen größerer Nachbeobachtungszeiträume müssen abgewartet werden.

In der Zeitschrift *Hypertension* wurde im Februar 2011 die Auswertung der weltweit durchgeführten Symplicity-HTN-1-Studie von 153 renal denervierten Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Monaten veröffentlicht. Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 57 ± 11 Jahre alt, 39 % Frauenanteil, 95 % mit weißer Hautfarbe, 31 % mit Diabetes mellitus Typ 2, 22 % mit koronarer Herzerkrankung, 68 % mit Hyperlipidämie und die mittlere eGFR lag bei 83 ± 20 ml/Min./1,73 m². Der Blutdruck bei Studienbeginn lag im Mittel bei $176/98 \pm 17/15$ mmHg. Die Studienteilnehmer hatten zu Beginn ca. $5,1 \pm 1,4$ antihypertensive Substanzen eingenommen ohne signifikante Änderung mit $5,0 \pm 1,5$ Medikamenten bei der letzten individuellen Visite nach der renalen Denervierung. Insgesamt hatten 92 % der Patienten eine Reduktion des systolischen Blutdrucks.

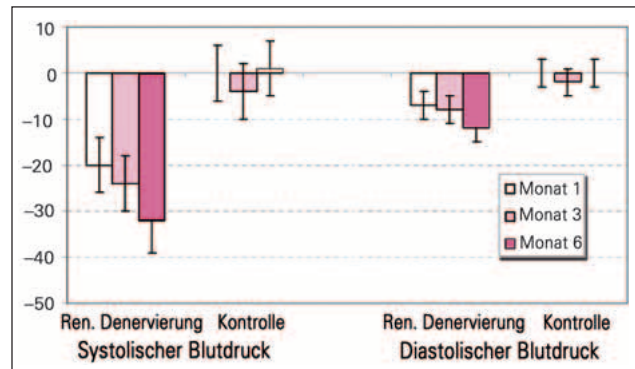


Abbildung 3: Blutdruckwerte 1, 3 und 6 Monate nach renaler Denervierung und Kontrollgruppe, Ergebnisse der Studie Symplicity HTN-2. Erstellt nach Daten aus [19].

In der Folgestudie Symplicity HTN-2 [19] wurden zwischen Juni 2009 und Januar 2010 insgesamt 106 Patienten in die Therapie- oder Kontrollgruppe randomisiert und unverbündet eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Änderung des Blutdrucks im Studienzentrum nach 6 Monaten. In der Therapiegruppe war der Blutdruck nach 6 Monaten um $32/12$ mmHg niedriger als bei Studieneinschluss im Vergleich zur Kontrollgruppe, in welcher ein leichter Anstieg der Blutdruckwerte um $1/0$ mmHg verzeichnet wurde. Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse schematisch [13].

Stimulation der Barorezeptoren im Sinus caroticus

Eine weitere, neue, nicht-medikamentöse Therapieoption ist die elektrische Stimulation der Barorezeptoren im Karotissinusknoten. An der Gabelung der A. carotis communis befinden sich die Barorezeptoren im Sinus caroticus, die auf Blutdruckschwankungen reagieren. Ein Blutdruckanstieg (Drucksensor) führt zur Reizung dieser Rezeptoren, die über den Ramus sinus carotici des Nervus glossopharyngeus zum Kreislaufregulationszentrum in der Medulla oblongata übermittelt wird. Über den efferenten Schenkel des Reflexes, die Herzäste des Nervus vagus, werden reflektorisch die Herzfrequenz und der Blutdruck (Vasodilatation) gesenkt. Über die Nieren erfolgt eine Diuresesteigerung und Abnahme der Reninausschüttung.

Der Baroreflex reagiert einerseits auf kurzzeitige Änderungen des Blutdrucks durch eine Anpassung von Gefäßtonus und Herzfrequenz. Nach neueren Untersuchungen ist zu vermuten, dass der Baroreflex neben seiner schnellen Anpassungsfähigkeit auch in eine langfristige Blutdruckregulation involviert ist.

Experimentelle Arbeiten von Trasher et al. [20] konnten durch Ligatur der A. carotis communis proximal vom Karotissinusknoten und der daraus resultierenden niedrigen Aktivierung der Barorezeptoren einen lang anhaltenden Blutdruckanstieg (über 7 Tage) zeigen. Nach Aufhebung der Ligatur normalisierte sich der Blutdruck wieder. Aus den Arbeiten von Lohmeier et al. [21] geht hervor, dass durch die beidseitige elektrische Stimulation der Barorezeptoren des Karotissinusknotens bei Hunden eine anhaltende Blutdruckreduktion auch über 7 Tage erzielt werden konnte. Mit der Blutdruckreduktion waren eine verminderte Herzfrequenz und Reduktion der Plasma-

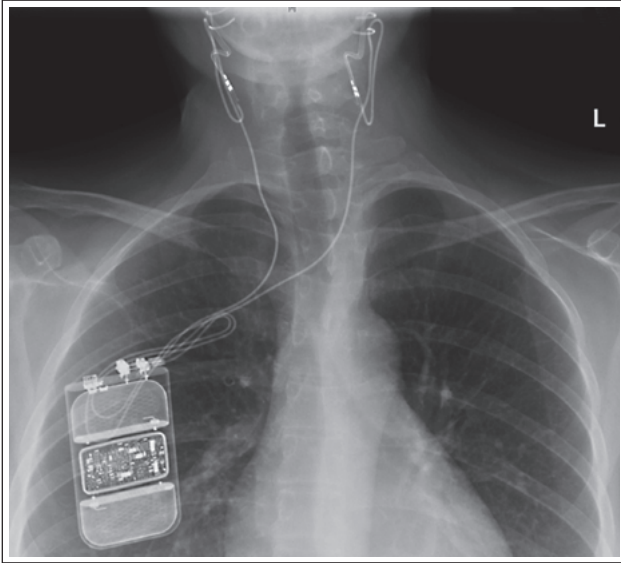


Abbildung 4: Thorax-Röntgenaufnahme bei einem Patienten mit implantiertem Karotisschrittmacher (Elektrodenchlinge am Hals für Halsbewegungen)..

Noradrenalin-Konzentration verbunden. Erstaunlicherweise stieg die Plasma-Renin-Aktivität nicht an.

Ein neuer Schrittmacher der amerikanischen Firma CVRx (seit 2003 in klinischen Studien, inzwischen in Deutschland auch Kassenleistung) nützt diesen natürlichen Regelkreislauf bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie. Abbildung 4 zeigt eine Thorax-Röntgenaufnahme eines Patienten mit implantiertem Rheos-Schrittmachersystem [13]. Weltweit wurde der Karotisschrittmacher in Studien für Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie bisher bei > 400 Patienten eingesetzt. Das Schrittmachersystem besteht aus einem implantierbaren Pulsgenerator (worüber von extern die Programmierung der Spannung, Pulsweite und Frequenz erfolgt) unterhalb der rechten Clavicula und 1–2 Karotissinuselektroden. Zur Implantation des Schrittmachersystems (Ausschlusskriterium u. a. höhergradige Karotisstenosen) werden zunächst die rechte Arteria carotis (in den ersten Studien wurden initial beide Seiten präpariert) und der Sinusknoten von einem erfahrenen Gefäßchirurgen freigelegt. Anschließend wird nach Aufsuchen der Barorezeptoren um den Karotissinusknoten eine Metallelektrode mit 4 Elektrodenenden so platziert, dass eine bestmögliche Stimulationsantwort (Dose-Response-Test/Mapping) vorliegt.

Seit Anfang 2011 wird, allerdings bisher nur in Studien, eine Punktelektrode angenäht. Über ein subkutan getunneltes Kabel ist diese Elektrode ebenfalls mit einem Schrittmacheraggregat unterhalb der rechten Clavicula verbunden. In den ersten Studien wurde an beiden Karotissinusknoten eine Elektrode implantiert. Da bei vielen Patienten die Stimulation der rechten Seite effektiver als links bzw. ausreichend war, wird in der neuen Studie mit der Punktelektrode nur noch rechtsseitig operiert [22].

Zirka 2–4 Wochen nach Abschluss der Wundheilung werden die Aggregate aktiviert und die Patienten im weiteren Verlauf monatlich, quartalsweise, halbjährlich, jährlich oder nach Bedarf zur Dose-Response-Testung und individuellen Programmierung im Verlauf wiedereinbestellt.

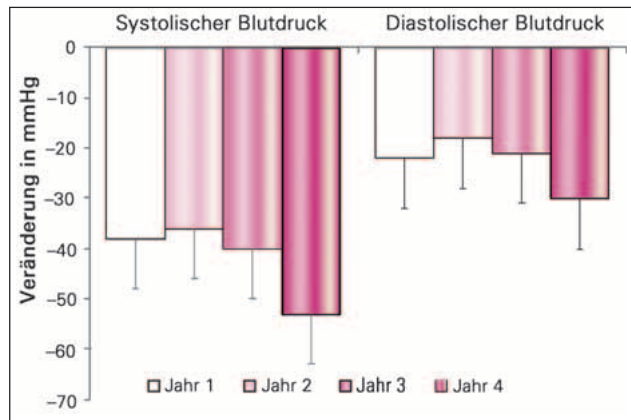


Abbildung 5: Langzeitergebnisse bei Stimulation der Barorezeptoren. Erstellt nach Daten aus [24].

Der Einsatz dieses Baroreflexstimulators bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie hat in der ersten Pilotstudie DeBuT-HAT („Device-Based Therapy in Hypertension Trial“) gezeigt [23], dass die Barorezeptorstimulation bei dem überwiegenden Patientenanteil (37/45) im Verlauf nach der Schrittmacherimplantation zu einem anhaltenden Blutdruckabfall führte, der auch noch nach 4 Jahren nachweisbar war [24]; Abbildung 5 fasst diese Ergebnisse zusammen [13]. In weiteren Untersuchungen an 12 Patienten konnte gezeigt werden, dass durch die elektrische Stimulation der Karotisbarorezeptoren die Aktivität der sympathischen Nerven im Muskel („muscle sympathetic nerve activity“ [MSNA]) akut abfällt, begleitet von einem Abfall der Reninkonzentration und des Blutdrucks [25].

Die Ergebnisse der Folgestudie Rheos Pivotal (randomisiert, doppelblind, prospektiv) wurden im August 2011 publiziert [22] und lagen bisher nur als Kongressberichte vor [26, 27].

In diese weltweite, randomisierte, doppelblinde prospektive Studie wurden 265 Patienten randomisiert, nachdem 49 Zentren vorab 590 Patienten zwischen März 2007 und November 2009 gescreent hatten. Die Patientengruppen waren gut vergleichbar hinsichtlich z. B. Vorerkrankungen, Alter, Geschlecht und Anzahl der Antihypertensiva. Nach abgeschlossener Wundheilung 1 Monat postoperativ (Monat 0) wurde verblindet bei 181 Patienten (Gruppe A) das Aggregat eingeschaltet, wohingegen bei 84 Patienten (Gruppe B) die Aktivierung erst nach weiteren 6 Monaten erfolgte. Dabei kam es nach 12 Monaten zu einer Blutdrucksenkung von im Mittel 33 ± 30 mmHg in Gruppe A und 33 ± 30 mmHg in Gruppe B. 81 % der Patienten waren nach 12 Monaten so genannte Responder (Senkung des systolischen Blutdrucks um ≥ 10 mmHg). Nach 6 Monaten hatten 54 % der Patienten (42 % aus Gruppe A und 24 % aus Gruppe B) einen Blutdruck ≤ 140 mmHg [22, 25]. Nach 12 Monaten hatten in beiden Gruppen jeweils ≥ 50 % der Patienten einen Blutdruck von ≤ 140 mmHg systolisch, d. h. es ergab keinen Unterschied, ob der Schrittmacher in den Monaten 1–12 oder 6–12 eingeschaltet worden war.

Von 5 primären Endpunkten wurden nur 3 (Langzeiteffizienz, Langzeitaggregatsicherheit und Kurzzeittherapiesicherheit) erreicht (jeweils $p < 0,001$). Zwei primäre Endpunkte (Kurzzeiteffizienz und kurzzeitige Prozedursicherheit) wurden dagegen nicht erreicht ($p = 0,97$ und $p = 1,0$).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der DeBuT-HAT-Studie. In den ersten 6 Monaten war das Aggregat bei 1/3 der Patienten verblindet ausgeschaltet. Sechs Monate später war bei 43 % von 170 Patienten im aktiven Behandlungsarm und im Kontrollarm bei 23 % von 80 Patienten der Zielwert (systolischer Blutdruck ≤ 140 mmHg) erreicht ($p = 0,002$) [27].

Eine Subanalyse konnte ferner zeigen, dass die linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten aus beiden Gruppen ($n = 60$) 12 Monate nach Implantation von ca. 117 kg/m^2 auf ca. 102 kg/m^2 gesenkt wurde.

Die aktuelle Auswertung der Rheos-Pivotal-Studie [22] zeigt insgesamt 68 Komplikationen („adverse events“) bei den 265 Patienten, wobei es sich bei den meisten chirurgischen Komplikationen nur um passagere Schäden handelte. 76 % aller implantationsabhängigen Komplikationen waren vollständig rückläufig; 2,3 % der Patienten hatten einen hypertoniebedingten Schlaganfall. Es gab keine Todesfälle im Zusammenhang mit der Karotisschrittmacherimplantation.

Die operativen Komplikationen werden wahrscheinlich mit steigender Erfahrung und der bereits erwähnten, neuen punktförmigen Elektrode deutlich zurückgehen. Dies wird derzeit im Rahmen von Studien untersucht.

Es hat sich gezeigt, dass bei den behandelten Patienten große individuelle Unterschiede in der Blutdrucksenkung vorliegen. Da bei über der Hälfte der Patienten eine einseitige Stimulation ausreichend war, erfolgt neuerdings initial nur noch die oben beschriebene einseitige Karotisschrittmacher-Elektrodenimplantation rechts. Auch kann es bei einzelnen Patienten nach der akuten Stimulation der Barorezeptoren mit anschließendem Blutdruckabfall im weiteren zeitlichen Verlauf zur Abnahme des Effekts kommen, was möglicherweise durch eine Adaptation auf die kontinuierliche Stimulation zurückzuführen ist. Derzeit werden Studien durchgeführt, um dieses Phänomen besser verstehen zu können. Durch die oft kontinuierliche Stimulation mit hohen Spannungen und Frequenzen kommt es schneller zur Batterieerschöpfung und damit zum kurzfristigen Batteriewechsel. In neuen Studien werden bereits kleinere Batterieaggregate mit längerer Lebensdauer eingesetzt. Die Ergebnisse bleiben abzuwarten.

■ Interessenkonflikt

SLH verneint einen Interessenkonflikt.

HH: Mitglied eines Advisory Boards bei Novartis. Beratungstätigkeiten für Bayer Schering Pharma und Daiichi-Sankyo. Vortragshonorare von Bayer Schering Pharma, Roche, Menarini und CVRx. Honorare für die Entwicklung einer Fortbildungspräsentation von Daiichi-Sankyo und Bayer Schering Pharma. Reisekostenunterstützung von Amgen GmbH und Daiichi-Sankyo.

JM: Vortragshonore von Berlin Chemie, Novartis, Daiichi-Sankyo und CVRx.

■ Relevanz für die Praxis

Eine therapieresistente arterielle Hypertonie liegt bei ca. 3–5 % aller Hypertoniker vor. Zwei neue innovative Entwicklungen in der Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie zielen auf eine mögliche erhöhte Sympathikusaktivität und Barorezeptordysregulation bei diesen Patienten. So kann kathetergestützt eine renale Denervierung beider Nierenarterien erfolgen oder eine Barorezeptorstimulation im Karotissinusknoten durch operativ implantierte Elektroden und einen Pulsgenerator.

Beide Verfahren sind bei den meisten Patienten komplikationslos oder -arm und senken den Blutdruck über einen längeren Zeitraum.

Dennoch profitieren einige wenige Patienten kaum oder nicht von den Verfahren. Leider ist derzeit eine Vorabidentifikation der Patienten, die nicht profitieren würden, noch nicht möglich. Langzeitergebnisse bleiben abzuwarten und die Ursachen der individuellen Unterschiede müssen weiter erforscht werden.

Literatur:

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
2. 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. *Hypertension* 2008; 51: 1403–19.
3. DataMonitor. Treatment algorithms: Hypertension. 3rd ed. 2002.
4. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063–70.
5. Mann SJ. Drug therapy for resistant hypertension: Simplifying the approach. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 120–30.
6. 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.
7. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68–72.
8. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–6.
9. Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotally nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1469–78.
10. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: Novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 602–5.
11. Irzyniec T, Mall G, Greber D, et al. Beneficial effect of nifedipine and moxonidine on glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. A micromorphometric study. *Am J Hypertens* 1992; 5: 437–43.
12. Hamar P, Kokeny G, Liptak P, et al. The combination of ACE inhibition plus sympathetic denervation is superior to ACE inhibitor monotherapy in the rat renal ablation model. *Nephron Exp Nephrol* 2007; 105: e124–e136.
13. Linnenweber-Held S, Schmidt B, Menne J. Interventionelle Therapiestrategien bei resistenter Hypertonie. *Nephrologie* 2011; 6: 479–87.
14. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1: 403–8.
15. Allen TR. Current status of lumbar sympathectomy. *Am Surg* 1976; 42: 89–91.
16. 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.
17. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–4.
18. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, et al. Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1991; 83: 1210–20.
19. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
20. Thrasher TN. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R819–R827.
21. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, et al. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 2004; 43: 306–11.
22. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MN, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 765–73.
23. Scheffers LJ, Kroon AA, Schmidl J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: Results of a European

multi-center feasibility study. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1254–8.

24. Kroon AA, Schmidli J, Tordoir J, et al. Sustained blood pressure reduction by baroreflex activation therapy with a chronically implanted system: 4-year data from the Rheos DEbut-HT study in patients with resistant hypertension. J Hypertens 2010; 28 (e-Suppl A): e441.

25. 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.

26. Bisognano JD, Sica D, Nadim M, et al. Results from the Rheos pivotal trial: Baroreflex activation therapy sustainably lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. Abstract: American Congress of Cardiology, Vancouver, 14.–16.03.2010.

27. Bakris G, Bisognano JD, Nadim M, et al.; for the Rheos Pivotal Trial Investigators. Potential of implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension. Abstract: International Society of Hypertension Congress, Vancouver, 26.–30.09.2010.

Dr. med. Silvia Linnenweber-Held

1986–1992 Studium der Humanbiologie an der Philipps-Universität Marburg und 1987–1994 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg und an der Medizinischen Hochschule Hannover. 1992 Diplom der Humanbiologie zum Thema „Bestimmung der Genexpression von Zytokinen mittels der PCR zur Diagnostik der Abstoßung transplanterter Nieren“. 1994 Approbation in Humanmedizin. Seit 1994 am Zentrum Innere Medizin, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover. 2000 Promotion zum Dr. med. mit dem Thema „Zellkulturuntersuchungen zur Frage der Bedeutung von Interleukin-1 im Pathomechanismus der humanen renalen interstiellen Fibrose“. 2002 Fachärztin für Innere Medizin, 2003 Zusatzbezeichnung für Nephrologie. Schwerpunkte: Jahrelange Erfahrung in Abdomen-Sonographie, Nierentransplantationsmedizin/Protokollbiopsieprogramm, klinische Studien für Nieren- und Bluthochdruckerkrankungen.



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