

Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Therapieresistente Hypertonie –

Literatur-Update

Slany J

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2015; 19

(2), 56-58

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

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Therapieresistente Hypertonie – Literatur-Update

J. Slany

Die therapieresistente Hypertonie (TRH) ist in den letzten Jahren zum Hauptthema der Hochdruckliteratur geworden. In Ergänzung zu den Artikeln des Themenhefts soll hier in konzentrierter Form auf einige ausgewählte neue Arbeiten zu diesem Thema hingewiesen werden.

■ Epidemiologie

Zunächst 3 Arbeiten über epidemiologische Aspekte: Alle 3 stammen aus der „Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke“-Studie (REGARDS). Das ist eine populationsbasierte Kohortenstudie an 30.239 Personen quer aus den kontinentalen Vereinigten Staaten von Amerika, die bei Einschluss mindestens 45 Jahre alt waren. Die erste befasst sich mit der Rolle eines ungesunden Lebensstils [1]. Unter den Teilnehmern, die 3 oder mehr Klassen von Antihypertensiva verschrieben hatten, fanden sich 1293 (49,7 %) mit offenkundiger („apparent“) TRH, definiert als ein Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg, gemessen zu Hause nach einem vorgegebenen Protokoll von geschultem medizinischem Personal, das auch die Medikamentenschachteln kontrollierte. Als Vergleichskollektiv dienten Patienten, deren Blutdruck mit 3 Medikamenten kontrolliert war. In beiden Gruppen war ungesunder Lebensstil häufig. Im Vergleich zu den Teilnehmern, deren Blutdruck mit 3 Medikamenten kontrolliert war, fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Adipositas, körperlicher Inaktivität, Raucherstatus, Alkoholismus, hohem Natrium-Kalium-Verhältnis in der Kost und niedrigem DASH-Diät-Score (wobei die DASH-Kost als *die* gesunde Kost schlechthin gilt). Personen mit TRH waren signifikant häufiger Männer, Schwarze sowie Diabetiker und hatten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion, eine Albuminurie und eine KHK. *Konklusion:* Ungesunder Lebensstil scheint keinen wesentlichen Beitrag zur TRH zu leisten. Vielmehr dürften andere Faktoren wie Geschlecht, Rasse, Diabetes und Nierenerkrankung maßgeblich sein.

Eine neuere Arbeit ändert die Fragestellung und untersucht in der gleichen Population den Einfluss von gesundem Lebensstil auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei Patienten mit TRH [2]. Aus früheren Studie ist bekannt, dass Patienten mit TRH im Vergleich zu solchen, die mit 3 Antihypertensiva kontrolliert sind, ein um etwa 50 % höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen. Bei 2043 Patienten mit TRH wurden die Auswirkungen von 6 gesunden Lebensstilmerkmalen (normaler Taillenumfang, körperliche Aktivität an mindestens 4 Tagen der Woche, Nichtraucher, mäßiger Alkoholkonsum, hoher DASH-Score und niedriges Natrium-Kalium-Verhältnis in der Nahrung) im Verlauf von 4,5 Jahren analysiert. Körperliche Aktivität und Nichtraucher waren die wichtigsten Faktoren für ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie für Gesamtmortalität. Adipositas spielte so gut wie keine Rolle. Je mehr gesunde Lebensstilmerkmale, umso geringer das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse; multivariabel angepasste Hazard-Ratios

betragen für Personen mit 2, 3 und 4–6 gesunden Lebensstilmerkmalen im Vergleich zu solchen mit einem oder keinem 0,91, 0,80 bzw. 0,63. Bedauerlicherweise wiesen nur 21 % der TRH-Patienten 3 und 13,7 % 4–6 gesunde Lebensstilmerkmale auf. *Konklusion:* Ein gesunder Lebensstil vermag die negativen Auswirkungen einer TRH abzuschwächen.

Die dritte Publikation aus der REGARDS-Population behandelt Merkmale der therapierefraktären Hypertonie im Vergleich zur therapieresistenten Hypertonie [3]. Als refraktär gilt eine Hypertonie, wenn der Blutdruck mit ≥ 5 verschiedenen Klassen von Antihypertensiva nicht kontrolliert ist. Von den 14.809 Personen des REGARDS-Kollektivs unter antihypertensiver Medikation waren entsprechend der Definition 0,5 % bzw. 3,6 % der therapieresistenten Patienten bzw. 41,7 % der Personen, die ≥ 5 Antihypertensiva vorgeschrieben hatten, therapierefraktär. Schwarze Rasse, männliches Geschlecht, Leben im amerikanischen „Schlaganfallgürtel“, höherer BMI, niedrigere Herzfrequenz, Diabetes, reduzierte GFR, Albuminurie und eine Anamnese von Schlaganfall oder KHK waren mit refraktärer Hypertonie assoziiert. Ein springender Punkt dieser Studie ist die Frage der Therapieadhärenz. Diese wurde mithilfe des Morisky-Fragebogens geschätzt. Die Autoren räumen selbst ein, dass die Adhärenz angesichts der zahlreichen Medikamente und rezenter Publikationen zu diesem Thema vermutlich geringer war als die durch den Fragebogen eruierte. Sie verweisen außerdem auf die weit verbreitete, mehrfach dokumentierte insuffiziente Dosierung der verordneten Antihypertensiva. In ihrem Kollektiv hatten überdies nur 18 % der refraktären Patienten entgegen anerkannten Empfehlungen einen Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (Spironolaktone, Eplerenon) verordnet bekommen. Angesichts des höheren Drucks bei Resistenz vs. TRH (154,8/83,4 vs. 141,5/79 mmHg) und den häufigeren Risikofaktoren überrascht das von den Autoren berechnete erheblich erhöhte Framingham-10-Jahres-Risiko von 17,5 % (vs. 11,7 % bei TRH) für KHK und von 20,8 vs. 16,2 % für Schlaganfall nicht. *Konklusion:* Völliges Versagen einer medikamentösen Blutdruckkontrolle ist selten.

Auf den Umstand, dass die Medikamentenadhärenz bei diesen Patienten generell sehr schlecht ist, weisen mindestens 3 Studien hin, die im Harn von Patienten mit TRH mittels flüssigkeitschromatographischer Massenspektrometrie nur einen Teil der vorgeblich eingenommenen Antihypertensiva nachweisen konnten. In der besten und letzten dieser Publikationen fand sich, dass nur knapp mehr als die Hälfte (53 %) der Patienten alle Medikamente tatsächlich eingenommen hatte, 23 % einen Teil und 24 % überhaupt keine [4], während sich in den beiden vorangegangenen Studien sogar bei weniger als der Hälfte alle Medikamente im Harn nachweisen ließen. Damit positioniert sich die Nichtadhärenz der Tabletteneinnahme an die Spitze der Ursachen einer TRH. *Konklusion:* Bezweifle bei Patienten mit anscheinender TRH, dass sie die vorgeschriebenen Medikamente einnehmen.

■ Renale Sympathikusdenervation (RSD)

Die randomisierte, durch Scheinprozedur verblindete Symplcity-HTN-3-Studie [5] bedarf keiner weiteren Besprechung. Sie wurde seit ihrem Erscheinen mehr als ausführlich von Verfechtern und Skeptikern der Methode kritisiert bzw. kommentiert. Nur kurz zur Erinnerung: Der mittlere systolische Druckabfall nach 6 Monaten betrug mit Office-Messung bei den Intervenierten vs. den Scheinbehandelten 14,1 vs. 11,7 mmHg, mit 24-Stunden-ABDM (ambulantes Blutdruckmonitoring) 6,75 vs. 4,79 mmHg. Mit einem systolischen Druckunterschied von 2 mmHg gegenüber der Scheinprozedur erwies sich die RSD als nicht effektiv.

Aus dem Herzzentrum Lübeck kommt eine neue randomisierte, durch eine Scheinintervention verblindete RSD-Studie [6]. Die Autoren schlossen in diese Studie nur Patienten mit milder TRH ein und verzichteten völlig auf Office-Messungen des Blutdrucks. Der mittlere 24-Stunden-Blutdruck war zu Beginn bei den 35 Intervenierten und 36 Scheinbehandelten identisch (140,2/78,2 vs. 140,4/80,6 mmHg). Die nach 6 Monaten durchgeführte Per-Protokoll-Analyse ergab für die Verum-Gruppe eine nicht signifikante systolische Druckreduktion um 6,0 vs. 3,5 mmHg bei den Scheinbehandelten – die Differenz ist vergleichbar mit der Symplcity-HTN-3-Studie. Wurden nur jene Patienten analysiert, deren Medikation unverändert blieb (22 bzw. 29 Patienten), ergab sich durch die RSD eine signifikante systolische Drucksenkung von 8,3 vs. 3,5 mmHg. *Konklusion:* Erfreulicherweise ist es offensichtlich auch in Mitteleuropa möglich, Ethikkommissionen von der Notwendigkeit zu überzeugen, durch Scheininterventionen verblindete Studien zu genehmigen. Wegen der geringen Teilnehmerzahl und der relativ wenig erhöhten Druckwerte war zwar im Gesamtkollektiv keine signifikante Drucksenkung nachweisbar, sehr wohl aber bei jenen denervierten Teilnehmern, bei denen es zu keiner Änderung der Medikation gekommen war (wobei immer noch die Frage nach deren Adhärenz offen bleibt).

Eine prospektive, randomisierte, offene tschechische Multicenter-Studie verglich die renale Sympathikusdenervation mit einer intensivierten medikamentösen Blutdrucksenkung [7]. Eingeschlossen wurden 106 Patienten, die trotz – mittels toxiologischer Untersuchung des Harns erwiesener – Einnahme aller Medikamente therapieresistent waren. Nach 6 Monaten war der durchschnittliche systolische 24-Stunden-Blutdruck in der RSD-Gruppe um 8,6 mmHg und in der Gruppe mit intensivierter Medikation um 8,1 mmHg gefallen – beides statistisch signifikant, aber kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Zahl der Antihypertensiva war bei den denervierten Patienten nach 6 Monaten mit 5,0 fast gleich wie zu Beginn (5,1) und stieg in der nur medikamentös behandelten Gruppe von 5,4 auf 5,6. Der Effekt in der medikamentös behandelten Gruppe war in erster Linie auf die vermehrte Verordnung von Spironolaktone zurückzuführen. 35 % der nur medikamentös behandelten Patienten erhielten auch Amilorid. Die Studie bestätigt im Wesentlichen ältere Observationsstudien, wonach eine Therapieresistenz durch Optimierung der Medikation in den meisten Fällen überwunden werden kann. *Konklusion:* Die RSD ist vermutlich wirksam, aber einer intensivierten Medikation nicht überlegen.

Eine europäische Multicenter-Studie (ENCOREd) versuchte, die Unterschiede von Nicht- und Hyperrespondern nach RSD festzustellen [8]. Bestimmt wurden die Blutdruckwerte der Office-Messung und des 24-Stunden-ABDM vor und 6 Monate nach RSD. Verglichen wurden die Werte des besten und schlechtesten Fünftel des Kollektivs. Hyperresponder waren bei Office-Messungen durch einen ausgeprägten Weißkitteleffekt gekennzeichnet; 6 Monate nach der Prozedur war ihr systolischer Druck um 52 mmHg gefallen, während der mittlere 24-Stunden-Blutdruck nur um 16 mmHg tiefer lag. Im 24-Stunden-Blutdruck zeigte sich bei den Respondern nach 6 Monaten ein systolischer Abfall um 31 mmHg, bei den Nichtrespondern ein mittlerer Anstieg um 14 mmHg. Da nicht anzunehmen ist, dass die RSD bei den Nichtrespondern einen Blutdruckanstieg hervorrief und bekanntermaßen die Reproduzierbarkeit der Messwerte des ABDM unter gleichen Bedingungen ausgezeichnet ist, darf man wohl schließen, dass die Medikamentenadhärenz sowohl bei den Nichtrespondern als auch bei den Superrespondern die erhobenen Druckwerte maßgeblich beeinflusst hat. Extreme Responder (beim 24-Stunden-ABDM) hatten im Vergleich zu Nichtrespondern höhere Ausgangsblutdruckwerte, Herzfrequenz und schlechtere Nierenfunktion. *Konklusion:* Der Effekt einer RSD wird durch Office-Messungen massiv überschätzt. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheinen für eine RSD weniger geeignet.

Eine in mehrfacher Hinsicht interessante Arbeit verwendete ein neues Multielektrodensystem zur Ablation und kontrollierte die Wirkung nicht nur durch Office- und 24-Stunden-ABDM, sondern auch durch Selbstmessung [9]. Die Selbstmessung erfolgte morgens und abends 3× hintereinander jeweils 2 Wochen vor der Intervention und vor den Kontrolluntersuchungen nach 1, 3, 6 und 12 Monaten. Wie aus früheren Studien bekannt, sank der systolische Office-Blutdruck nach der Intervention viel stärker ab (nach einem Monat: –28 mmHg) als der 24-Stunden-Blutdruck (nach 1, 6 und 12 Monaten: –10, –10 und –7 mmHg) und der selbst gemessene Blutdruck (–9, –10 und –11 mmHg). Die Daten entsprechen bezüglich Sicherheit und Effektivität jenen des Symplcity-Ablationssystems. *Konklusion:* ABDM und Selbstmessung sind gut geeignet, Blutdruckänderungen nach einer RSD zu erfassen.

Eine Studie zu neurohumoralen Veränderungen [10] nach RSD ergab keine klaren Ergebnisse, was vermutlich an geringer Effektivität der Ablation, kleiner Fallzahl und unsicherer und wechselnder Medikamenteneinnahme lag. Eine Studie an Patienten mit metabolischem Syndrom (DREAMS) zeigte im Gegensatz zu Daten aus Observationsstudien keine Besserung der Insulinsensitivität und keine Abnahme der sympathischen Aktivität 6 Monate nach RSD; angesichts einer nur geringfügigen Reduktion des Blutdrucks möglicherweise bedingt durch zu wenig effektive Ablation [11]. Der erste Bericht des globalen Symplcity-Registers zeigt mit fast 1000 Patienten, dass sich die Methode der RSD ungebrochener Attraktivität erfreut. Die Ergebnisse bestätigen weitgehend die früheren Daten: weniger als 1 % Komplikationen, Abfall des systolischen 24-Stunden-Blutdrucks bei Patienten mit schwerer Hypertonie (Vorwert: 159,0) um $11,6 \pm 25,3$ mmHg und für das Gesamtkollektiv (Vorwert: 151,5 mmHg) um $6,6 \pm 18,0$ mmHg. Die

enormen Streubereiche der Druckunterschiede weisen einmal mehr auf den großen Einfluss der wechselnden bzw. der unsicheren Medikamentenadhärenz der Patienten hin.

■ Zusammenfassung

Die zitierten Arbeiten legen nahe, dass echte Therapieresistenz seltener ist als gemeinhin publiziert und nicht zuletzt ein Phänomen der schlechten Adhärenz darstellt. Keine der zitierten Studien erwähnt die Anwendung von fixen Arzneimittelkombinationen, die zu besserer Therapieadhärenz führen. Die Prognose der TRH ist anscheinend durch geeignete Lebensstilmaßnahmen zu bessern. Ob sie auch durch bessere Blutdruckkontrolle positiv zu beeinflussen ist, bleibt ohne entsprechende Untersuchungen weiterhin unklar. Keine der Studien zur RSD kann bislang deren Effekt auf den Blutdruck definitiv klären. Da inzwischen gesichert ist, dass allfällige Effekte schon nach einem Monat voll nachweisbar sind, könnte eine Kurzzeitstudie mit 1-monatigem Follow-up und rigoroser Kontrolle bezüglich Blutdruck (ABPM!), Effektivität der Radiofrequenzabgabe und gleichbleibender Medikation mit toxikologischen Harnanalysen oder Tabletteneinnahme unter visueller Aufsicht am Tag der ABDM (vor und nach einem Monat) am ehesten zielführend sein. Für den Zeitraum von einem Monat sollte die Einhaltung einer konstanten Medikation kein Problem sein. Die Zukunft bleibt spannend.

Literatur:

1. Shimbo D, Levitan EB, Booth JN 3rd, et al. The contributions of unhealthy lifestyle factors to apparent resistant hypertension: findings from the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Hypertens* 2013; 31: 370–6.
2. Diaz KM, Booth JN 3rd, Calhoun DA, et al. Healthy lifestyle factors and risk of cardiovascular events and mortality in treatment of resistant hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 465–71.
3. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension. Determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014; 63: 451–8.
4. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 766–74.
5. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–1401.
6. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015 [Epub ahead of print].
7. Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015; 65: 407–13.
8. Persu A, Azizi M, Jin Y, et al. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *J Hypertens* 2014; 32: 2422–7.
9. Papademetriou V, Tsioufis CP, Sinhal A, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension. 12-month results of the EnlignHTN I first-in-human study using a multi-electrode ablation system. *Hypertension* 2014; 64: 565–72.
10. Ezzahiti M, Moelker A, Friesema EC, et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 135–41.
11. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS-study. *Hypertension* 2015; 65: 751–7.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Slany
A-1090 Wien
Mariannengasse 21
E-Mail: joerg@slany.org

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](#)