Wenn die medikamentöse Behandlung versagt

Interventionelle Therapie der Hypertonie

Trotz grosser Fortschritte der pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten der Hypertonie erreicht fast nur die Hälfte aller Patienten die wünschbaren Blutdruckwerte, mindestens bei Messung in der Praxis. Auch bei Optimierung des Lebensstils, der Therapie inklusive Compliance und Messmethodik durch ambulante Langzeitmessung bleibt ein weiterer Anteil von Patienten mit einer sogenannten therapierefraktären Hypertonie bestehen.

Malgré de grands progrès dans les options de traitement pharmacologique de l'hypertension presque que seulement la moitié de tous les patients ont obtenu des valeurs de pression artérielle souhaitables, au moins lorsqu'elle est mesurée dans la pratique. Même avec l'optimisation du mode de vie, de la thérapie y compris l'adhérence au médicament et la méthodologie de mesure par mesure ambulatoire à long terme, une autre proportion de patients avec une hypertension dite réfractaire persiste

Prof. Dr. med. Felix Mahler
Männedorf

Die therapierefraktäre Hypertonie wird definiert als Blutdruck in der Praxis von >140/90 mmHg trotz Therapie mit Kombination von drei Medikamenten, die auch ein Diuretikum enthält. Die Behandlung von endokrin bedingter Hypertonie wie z. B. bei Phaeochromozytom, Hyperaldosteronismus oder Hyperthyreose wird hier nicht besprochen. Nach entsprechender Abklärung kommen folgende kathetertechnische oder kleinchirurgische Eingriffe in Frage:

1. bei Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie die Nieren-Revaskularisation,
2. die renale Denervation zur Ausschaltung einer vegetativen Komponente oder
3. die Barorezeptorenstimulation, die eine ungenügende Aktivität des Karotissinus beheben soll.

Perkutane transluminale Nierenangioplastie oder -Stenting (PTRA/S)

Die renovaskuläre Hypertonie wird durch eine Nierenischaemie verursacht, welche den Renin-Angiotensin-Mechanismus in Gang setzt. Meist beruht diese auf einer Nierenarterienstenose (NAS), welche in den meisten Fällen durch arteriosklerotische Plaques der Aortenwand, der Nierenarterien selber oder seltener durch eine fibromuskuläre Dysplasie (FMD, perlschnurartige Veränderungen, meist bei jungen Frauen) verursacht wird. Die renovaskuläre Ursache liegt bei 1–2% aller Hypertoniker vor. Leider ist die arteriosklerotische NAS bei vielen Patienten nicht Ursache der Hypertonie, sondern deren Folge. Gleichzeitig erfolgt auch eine Schädigung des Nierenparenchyms durch Glomerulosklerose, die ihrerseits wieder zur Verstärkung oder Fixierung der Hypertonie führen kann.

Die PTRA wurde bereits 1977 durch den Autor selber in Bern (1), und Grüntzig in Zürich (2) erstmals angewendet mit guten klinischen Resultaten, wobei auch die Reninaktivitäten überwacht wurden. Mehrere monozentrische Studien belegten den günstigen Effekt der PTRA auf die Hypertonie bei ca. der Hälfte aller Patienten mit arteriosklerotischen NAS (mittleres Alter um 60 Jahre) und ca. 90% aller Fälle mit NAS aufgrund einer FMD (mittleres Alter unter 50 Jahren, 3). Ebenfalls wirkt die PTRA günstig auf die Nierenfunktion. Bei bei der Hälfte der Patienten mit zunehmender Niereninsuffizienz wird diese verbessert oder mindesten stabilisiert (4). Heute werden bei den arteriosklerotischen NAS Stents verwendet (PTRS).

Leider gelang es in drei grösser angelegten, randomisierten Studien nicht, diese Wirkungen zu verifizieren (z.B. ASTRAL-studie, 5; CORAL-Studie, 6). Zu gross scheint die Vorschädigung der Nieren unter den eingeschlossenen, immer älter werdenden Patienten (mittleres Alter über 70 Jahre) mit arteriosklerotischen NAS verbreitet zu sein. In einer vergleichenden Kohortenstudie mit Patienten der ASTRAL-Studie konnte die positive Wirkung auf die Nierenfunktion immerhin bestätigt werden (7).

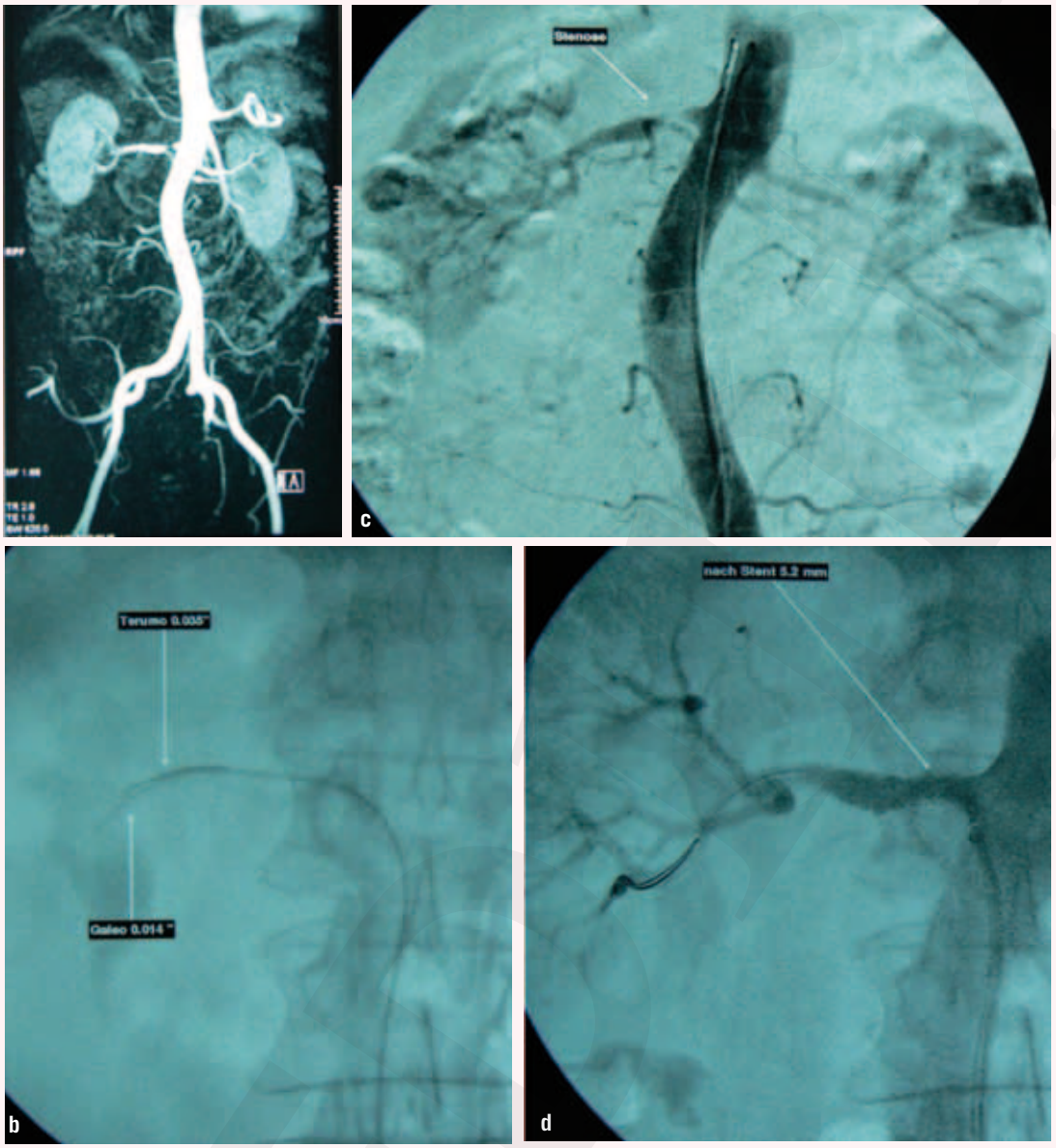
Heutige Indikation: Bei therapierefraktärer Hypertonie sollte auch nach Erscheinen dieser negativen Studien klinisch eine hämodynamisch relevante NAS gesucht werden, wenn die Hypertonie in kurzer Zeit und in jüngerem Alter aufgetreten ist. Weitere Indikationen sind rezidivierende Lungenödeme oder eine rasch zunehmende Niereninsuffizienz. Zur Abklärung kommt die Duplex-Sonographie oder die MR-Angiographie in Frage. Liegt eine hochgradige, d.h. >70-prozentige NAS vor, sollte eine PTRA/S in Betracht gezogen werden.

Abbildung 1 zeigt das kathetertechnische Vorgehen des Nierenarterienstentings bei einem Patienten, bei dem sowohl Hypertonie als auch Nierenfunktion durch diese Intervention gebessert wurden. In geübten Händen liegt das Risiko einer Komplikation unter 1%.

Renale Denervation (RDN)

Eine weitere Möglichkeit, die resistente Hypertonie zu bekämpfen ist die renale Denervation. Pathophysiologisch sollen dadurch die verstärkten sympathischen Afferenzen unterbrochen werden, die von den druckgeschädigten Nieren aus ins ZNS gehen und von dort durch Erhöhung des Sympathikotonus u.a. eine allgemeine systemische Vasokonstriktion, Reninausschüttung und Herzfrequenzsteigerung verursachen. Durch thermoelektrische Unterbrechung der sympathischen Fasern, die entlang der Nierenarterien laufen, versucht man, diesen Mechanismus zu durchbrechen. Dazu stehen

ABB. 1 **Abklärung durch MR-Angiographie vor PTRS mit Stenose der Nierenarterie rechts; 1b: i.a.DSA vor PTRS, bestätigt Diagnose; 1c: Führungskatheter mit zwei Führungsdrähten und dem Stentkatheter in der rechten Nierenarterie; 1d: Angiogramm nach Platzierung des Stents in der Stenose**



Sonden mit Elektroden nahe der Spitze zur Verfügung, die durch einen Führungskatheter in die Nierenarterien gebracht werden und dort an verschiedenen Punkten der Zirkumferenz der Nierenarterie die sympathischen Fasern veröden.

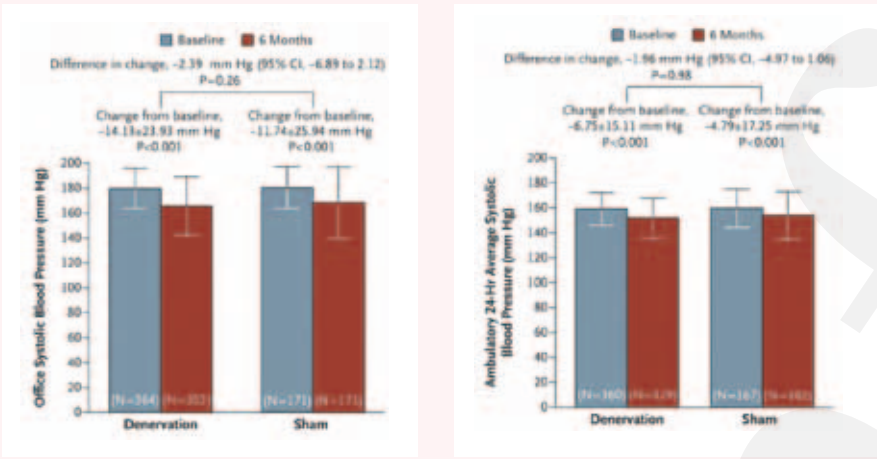
Erste Erfahrungen mit einem einfachen Ablationskatheter (Simplicity) waren überraschend gut bei Patienten mit refraktären Hypertonien. Die Simplicty-HTN-study (8) zeigte bei 70 Patienten eine signifikante Reduktion des Blutdrucks um ca. 20 mmHg durch RDN im Vergleich zu nur medikamentös behandelten Patienten, die mehr als ein Jahr anhielt. Ähnliche Resultate zeigten drei weitere Studien, z.T. mit anderen Sonden und Verläufen bis zu vier Jahren. Die Senkung betraf vor allem den sogenannten Praxisblutdruck und etwas weniger die ambulanten Langzeitmessungen.

Eine neue Studie, Simplicity-HTN3 (9) verglich den Blutdruck bei 500 Patienten mit refraktärer Hypertonie, die entweder mit RDN oder mit Schein-RDN behandelt wurden. Leider wurde weder bei der Blutdruckmessung in der Praxis und noch weniger bei Langzeitmessung ein relevanter Effekt gefunden (Abb. 2). Es erhebt sich natürlich Kritik an diesen Resultaten. Diese betrifft vor allen die evtl. ungenügende Ablation mit der verwendeten Simplicity-Sonde, die im Gegensatz zu neueren Modellen keine zirkulär angeordnete und an die Wand drückbaren Elektroden aufweist. Es werden weitere Studien gefordert mit neueren Sonden. Es wurde beispielsweise eine entwickelt, mit der die Nervenfasern durch Alkoholinjektion ablatiert werden können. Besonderes Augenmerk sollte auch auf eine differenzierte Indikationsstellung gelenkt werden (10). Bis positive Resultate solcher Untersuchungen vorliegen, sollte die RDN nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Barorezeptoren – Aktivierungstherapie (BAT)

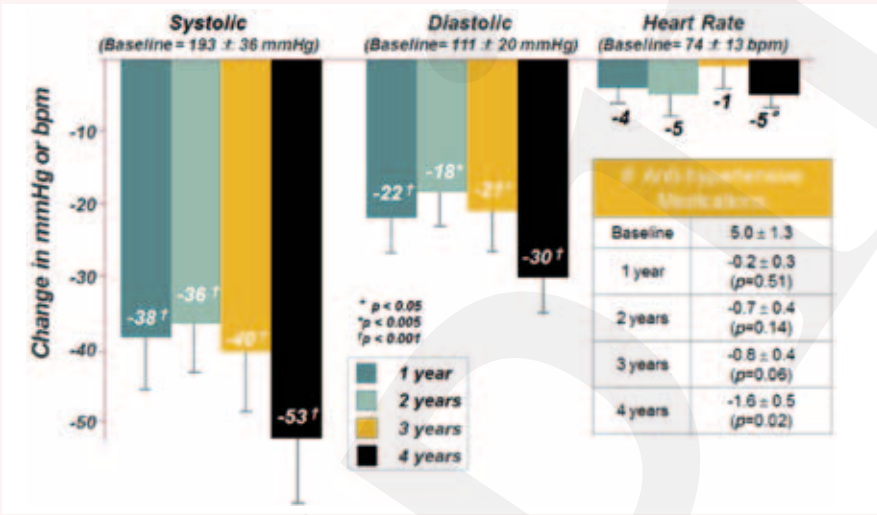
Die Bedeutung des Baroreflexes für die Blutdruckregulation ist seit langem und gut bekannt. Die dominanten Barorezeptoren scheinen im Karotissinus zu liegen. Bei Aktivierung gelangen Afferenzen ins ZNS und führen zu einer Dämpfung des Sympathikotonus. Entspre-

ABB. 2 **Kontrollierte Studie über die Wirkung der renalen Denervation auf den Blutdruck in Praxis- und Langzeitmessung**



Simplicity-HTN3-study, Bhatt DL et al. NEJM 2014

ABB. 3 **Langzeitresultate einer Registerstudie über Barorezeptoraktivierung mittels chronisch implantierten Stimulatoren bei 45 Patienten mit refraktärer Hypertonie.**



Kroon AA et al., J Hypertens 2010

chend wird der Blutdruck über die Herz- und Nierenfunktion und den peripheren Widerstand negativ beeinflusst. Die Idee einer elektrischen Stimulation der Barorezeptoren durch implantierbare Stimulatoren (analog zu Herzschrittmachern) wurde erst anfangs der 2000-er Jahre aufgegriffen. Tierversuche und Langzeitstudien am Menschen haben eine starke und anhaltende Blutdrucksenkung gezeigt. Die Sonde wird chirurgisch um den rechten Karotissinus gelegt, der Stimulator wie bei Herzschrittmachern in eine subkutane Tasche unterhalb der Clavicula gelegt. Die Implantation erfolgt in Narkose während einer Kurzhospitalisation und ist in geübten Händen komplikationsarm. Inbesondere sind keine nachfolgenden Stenosierungen der Karotis bekannt. Die Stimulation stumpft den Rezeptor nicht ab und ist jederzeit ausschaltbar. Durch randomisiertes, doppelblindes Ein- und Ausschalten kann der Blutdruckeffekt objektiv studiert werden. Bis Herbst 2014 wurden bereits über 800 Barorezeptor-Stimulatoren (Rheos resp. Barostim-Neo) eingebaut. Die Geräte sind CE-zertifiziert und auch in der Schweiz kommerziell erhältlich.

Eine Machbarkeits- und Langzeitstudie unter Schweizerbeteiligung (11) zeigte bei 45 Patienten mit refraktärer Hypertonie eine durchschnittliche Senkung des mittleren Blutdruckes um 20 mmHg, die sich während der Beobachtungszeit bis zu 4 Jahren sogar noch steigerte (Abb. 3). Eine weitere kontrollierte Studie, die noch länger im Gang ist, zeigte bei 265 Patienten nach 12 Monaten eine durchschnittliche Senkung des systolischen Blutdruckes um 35 mmHg. Eine weitere Studie bei 140 herzinsuffizienten Patienten in Europa und USA ist geplant.

Die Indikation ist vorläufig auf therapierefraktäre Hypertonie beschränkt und sollte nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden. In der Schweiz wird sie meines Wissens nur im Inselspital Bern auf der Klinik für Herz- und Gefässchirurgie angeboten (12).

Prof. Dr. med. Felix Mahler
Facharzt Angiologie und Innere Medizin FMH
Medizinische Klinik, Spital Männedorf, 8708 Männedorf
f.mahler@spitalmaennedorf.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- Die Revaskularisation durch PTA / Stenting von hochgradigen Nierenarterienstenosen ist aufgrund von mehreren Monozenterstudien sowohl bei renovaskulärer Hypertonie als auch bei zunehmender Niereninsuffizienz bei geeigneten Fällen wirksam. Nach wie vor besteht eine berechtigte Indikation zur Revaskularisation beim Vorliegen von hochgradigen Stenosen (>70%) bei kurzer Hypertonieanamnese und jüngerem Alter der Patienten
- Die renale Denervation mit der Simplicity-Sonde wirkte gut in mehreren Registerstudien, zeigte in einer neuen kontrollierten Studie aber keine relevante Wirkung. Bis zur allgemeinen Empfehlung der Methode sind weitere Studien gefordert, evtl. mit verbesserten Sonden und differenzierter Indikation
- Die Barorezeptoraktivierung mittels implantierbaren Stimulatoren zeigt eine starke und nachhaltige Wirkung auf den Blutdruck. Die Methode ist vielversprechend; es liegen aber noch wenige Studiendaten und Langzeiterfahrungen vor

Messages à retenir

- La revascularisation par PTA/stenting de sténoses de l'artère rénale de haut degré est efficace en raison de plusieurs études monocentriques dans l'hypertension rénovasculaire ainsi que dans l'insuffisance rénale croissante dans les cas appropriés. Elle continue d'être une indication valable pour une revascularisation en présence d'une sténose de haut grade (>70%) avec un bref historique d'hypertension et chez des patients jeunes
- La dénervation rénale avec la sonde Simplicity a bien fonctionné dans plusieurs études de registre, mais n'a pas montré d'effet significatif dans une nouvelle étude contrôlée. Jusqu'à la recommandation générale de la méthode, d'autres études sont nécessaires, éventuellement avec des sondes améliorées et une indication différenciée
- L'activation des barorécepteurs par moyen de stimulateurs implantables montre un effet fort et durable sur la pression artérielle. La méthode est prometteuse; mais il y a encore peu de données d'essais et de l'expérience à long terme

Literatur:

1. Mahler F, Krneta A, Haertel M. Treatment of renovascular hypertension by transluminal renal artery dilatation. Ann Int Med 1979;90: 56-57
2. Grüntzig A, Vetter W, Meier B et al. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of renal artery stenosis. Lancet 1978;I:801-802
3. Mahler F, Probst P, Haertel M et al. Lasting improvement of renovascular hypertension by transluminal dilatation of atherosclrotic and non-atherosclerotic renal arteriry stenoses: a follow-up study. Circulation 1982;65:611.617
4. Zeller T, Müller C, BürgelinK et al. Predictors of improved renal function afrer percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. Circulation 2003:108:2244-2249
5. The ASTRAL investigators. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. NEJM 2009;361:1953-1962
6. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE et al.Stenting versusmedical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. NEJM 2014;370:13-22
7. Kalra PA, Chrysochou C, Green D et al. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chroni kidney disease. Cath Cardiovasc Intervent 2010;75:1-10
8. KrumH, Schlaich M, Whtbourn R et al. Labcet 2009;373:1275-1281
9. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neillm WW et al. NEJM 2014;370: 1393-1401
10. Sudano I, Battegay E, Erne P et al. Renale Denervation: chweizer Erahrungen im Langzeitverlauf. Praxis 2015;104:27-31
11. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J et al. J Am Coll Cardiol 2010;56:1254-1258
12. Schmidli J, von Allmen R, Mohaupt M. Cardiovasc 2014;13:6-11