Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. med. M. Zeisberg)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Evaluation zur Indikation einer Barorezeptor-Aktivierungstherapie an der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin Göttingen. Eine retrospektive Studie der Jahre 2012 bis 2019.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Tim Kuczera

aus

Bad Pyrmont

Göttingen 2022

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer:	Prof. Dr. med. M. Koziolek
Ko-Betreuer:	Prof. Dr. med. M. Schroeter

Prüfungskommission

Referent:	Prof. Dr. med. M. Koziolek
Ko-Referent:	Prof. Dr. med. M. Schroeter
Drittreferent:	Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung:	25.04.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Evaluation zur Indikation einer Barorezeptor-Aktivierungstherapie an der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin Göttingen. Eine retrospektive Studie der Jahre 2012 bis 2019.“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 18.01.2022

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Schäfer A-K, Kuczera T, Wurm-Kuczera R, Müller D, Born E, Lipphardt M, Plüss M, Wallbach M, Koziolek M (2021): Eligibility for Baroreflex Activation Therapy and medication adherence in patients with apparently resistant hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 23, 1363–1371

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis III

Tabellenverzeichnis IV

Abkürzungsverzeichnis V

1 Einleitung 1

1.1 Arterielle Hypertonie 1
1.1.1 Definition 1
1.1.2 Epidemiologie 1
1.1.3 Ätiologie 2
1.1.4 Symptome, Folgen und Spätfolgen 3
1.1.5 Diagnostik 3
1.2 Leitliniengerechte Therapie 5
1.2.1 Lifestyleänderungen und Evaluation blutdruckerhöhender Faktoren 6
1.2.2 Medikamentöse Therapie 6
1.2.3 Therapieresistente und -refraktäre arterielle Hypertonie 7
1.2.4 Interventionelle Verfahren 9
1.3 Fragestellung 13

2 Material und Methoden 15

2.1 Patienten 15
2.1.1 Rekrutierung 15
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien 15
2.1.3 Studiendesign und Datenerhebung 15
2.2 Anamnese 17
2.2.1 Allgemeine Anamnese 17
2.2.2 Medikamentenanamnese 17
2.3 Blutdruckmessung 17
2.4 Klinische Untersuchung 18
2.5 Laboranalytik 18
2.6 Screening sekundäre arterielle Hypertonie 18
2.7 Direkte Adhärenztestung 19
2.8 Statistik und Auswertung 19

3 Ergebnisse 21

3.1 Patientenpopulation 21
3.1.1 Antihypertensiv wirksame Medikation 22
3.2 Sekundäre arterielle Hypertonie 23
3.3 Therapieadhärenz 24
3.4 Barorezeptoraktivierungstherapie empfohlen 25

3.5 Vergleich zwischen Patientengruppen 26
3.6 Algorithmus & Verlauf Behandlung der Patienten 28

4 Diskussion 29

4.1 Diskussion Einleitung 29
4.2 Diskussion von Material und Methoden 29
4.2.1 Vergleich des Patientenkollektivs mit anderen Studien zur Barorezeptoraktivierungstherapie oder resistenter arterieller Hypertonie 29
4.2.2 Vergleich von Komorbiditäten 30
4.3 Diskussion der Ergebnisse 31
4.3.1 Anteil von Patienten mit sekundärer arterieller Hypertonie 31
4.3.2 Adhärenz- und Nonadhärenzraten 32
4.3.3 Erfolgreiche Therapieoptimierungen 33
4.3.4 Empfehlung zur BAT-Evaluation 34
4.3.5 Vergleich der Patientengruppe „BAT-Evaluation empfohlen“ gegenüber der Patientengruppe „BAT-Implantation nicht indiziert“ 35
4.3.6 Beurteilung 36

5 Zusammenfassung 37

6 Literaturverzeichnis 38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Durch eine arterielle Hypertonie verursachte Organschäden und Spätfolgen 3
Abbildung 2 Algorithmus der Therapie einer arteriellen Hypertonie und strukturierte Evaluation des Einsatzes interventioneller Blutdrucksenkungsverfahren 9
Abbildung 3 Einfluss des Sympathikotonus auf die Herzkreislauffunktion 11
Abbildung 4 Übersicht über den Aufbau der Studie und Verlauf der Behandlung..... 28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 WHO-Grade Blutdruckwerte und Kategorien der arteriellen Hypertonie 1
Tabelle 2 Ursachen und Prävalenz einer sekundären arteriellen Hypertonie..... 2
Tabelle 3 SCORE-Klassifizierung zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos 4
Tabelle 4 Zielblutdruckwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter und Vorerkrankungen 5
Tabelle 5 Empfohlene Therapien der arteriellen Hypertonie..... 6
Tabelle 6 Charakteristika und biometrische Daten der Patientenpopulation 22
Tabelle 7 Verordnete antihypertensiv wirksame Medikamente 23
Tabelle 8 Anzahl der Patienten mit sekundärer arterieller Hypertonie..... 24
Tabelle 9: Adhärenz- und Nonadhärenzraten..... 25
Tabelle 10 Vergleich zwischen den Patientengruppen denen eine BAT-Evaluation empfohlen wurde und denen diese nicht empfohlen wurde 27

Abkürzungsverzeichnis

aHT	Arterielle Hypertonie
ACE-Hemmer	*Angiotensin Converting Enzyme*-Hemmer
AT1-R-Antagonisten	Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten
BAT	Barorezeptoraktivierungstherapie
BMI	Body Mass Index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
eGFR	geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KHK	koronare Herzkrankheit
NT-pro-BNP	N-terminales Fragment der Vorstufe des brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
24h-RR	24-Stunden-Blutdruckmessung
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation Systems
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
V. a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

1.1.1 Definition

Die arterielle Hypertonie ist eine sehr häufige Erkrankung und der am weitesten verbreitete kardiovaskuläre Risikofaktor. Die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) (Williams et al. 2018) definiert eine arterielle Hypertonie als vorliegend bei wiederholt in körperlicher Ruhe gemessenen Blutdruckwerten von größer oder gleich 140/90 mmHg. Dennoch können auch niedrigere Blutdruckwerte gegebenenfalls behandlungsbedürftig, bzw. als Ziel einer antihypertensiven Therapie anzustreben sein, in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil des Patienten.

Diese Arbeit orientiert sich an den durch die aktuelle ESC/ESH-Leitlinie zur arteriellen Hypertonie vorgegebenen Richtwerten, aufgezeigt in Tabelle 1.

Tabelle 1 World Health Organization(WHO)-Grade Blutdruckwerte und Kategorien der arteriellen Hypertonie (Messungen in ärztlicher Praxis).

Blutdruck-Kategorie	Systolischer Wert (mmHg)	Diastolischer Wert (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Hochnormal	130-139	85-89
WHO Grad 1	140-159	90-99
WHO Grad 2	160-179	100-109
WHO Grad 3	≥180	≥110
Isoliert systolische Hypertonie	≥140	<90

Die Kategorien optimal und isolierte systolische Hypertonie erfordern das Einhalten der Grenzwerte in beiden Blutdruckanteilen, wohingegen die übrigen Kategorien bei überschreiten entweder des systolischen oder des diastolischen Wertes als erfüllt gelten. Modifiziert nach ESC/ESH-Leitlinie Management der arteriellen Hypertonie (Williams et al. 2018).

Fallen systolischer und diastolischer Blutdruck in unterschiedliche Kategorien, soll in der Praxis die höhere Kategorie angenommen werden.

1.1.2 Epidemiologie

Die arterielle Hypertonie wies im Jahr 2000 eine weltweite Prävalenz von 26,6 % bei Männern und 26,1 % bei Frauen auf (Kearney et al. 2005). Im Vergleich zum Jahr 2015 zeigte sich zwar eine Reduktion der Erkrankungshäufigkeit auf 24,1 % bei Männern und 20,1% bei Frauen, jedoch ein deutlicher Anstieg der absoluten Anzahl Erkrankter auf 1,13 Milliarden

Menschen im Vergleich zu 594 Millionen Menschen im Jahr 1975 (Zhou et al. 2017). Dieser Anstieg war vor allem in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen zu verzeichnen und ist vorrangig begründet durch die Zunahme der Weltbevölkerung mit einer insgesamt alternden Bevölkerungsstruktur.

Zur Frage der Prävalenz der arteriellen Hypertonie muss jedoch bemerkt werden, dass diese in Abhängigkeit zur Definition einer arteriellen Hypertonie steht. International besteht seit der im Jahr 2017 veröffentlichten Leitlinie des American College of Cardiology und der American Heart Association insofern eine Diskrepanz, als dass in den US-amerikanischen Leitlinien eine arterielle Hypertonie bereits ab Blutdruckwerten von über 130/80 mmHg als bestehend angenommen wird (Whelton et al. 2018), wohingegen die europäischen Leitlinien erst ab Blutdruckwerten von über 140/90 mmHg hiervon sprechen.

In Deutschland liegt eine arterielle Hypertonie nach Daten des letzten bundesweiten Gesundheitssurveys im Jahr 2011 bei 33 % der Männern und bei 30 % der Frauen in der Altersgruppe der 18 bis 79 Jährigen vor, wobei sich mit zunehmendem Alter eine deutliche Zunahme der Prävalenz zeigte (Neuhauser et al. 2013).

1.1.3 Ätiologie

Bei 90% der Patienten liegt eine primäre oder essentielle arterielle Hypertonie vor und die Ursache der Blutdruckerhöhung kann nicht auf einen einzelnen oder kausal behandelbaren Faktor zurückgeführt werden, während bei nur 10% der Pateinten eine zugrundeliegende Erkrankung identifiziert sowie potentiell ursächlich behandelt werden kann und somit von einer sekundären arteriellen Hypertonie gesprochen wird. Vor Diagnose einer essentiellen Hypertonie muss der Ausschluss einer sekundären arteriellen Hypertonie erfolgen.
Erkrankungen, die zu einer sekundären arteriellen Hypertonie führen können, sind ihrer Häufigkeit nach geordnet in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Ursachen einer sekundären arteriellen Hypertonie

Ursache	Prävalenz Erwachsene mit arterieller Hypertonie	Prävalenz bei resistenter arterieller Hypertonie
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	>5-15 %	>30 %
renoparenchymatöse Erkrankung	1,6-8 %	2-10 %
Nierenarterienstenose	1-8 %	2,5-20 %
primärer Hyperaldosteronismus	1,4-10 %	6-23 %
Hyper- oder Hypo-thyreoidismus	1-2 %	1-3 %
Hypercortisolismus	0,5 %	<1 %
Phaeochromozytom	0,2-0,5 %	<1 %
andere	<1 %	<1 %

Prävalenz der in Studien bisher nachgewiesenen Häufigkeit bei Patienten mit arteriellen Hypertonie sowie Patienten mit bekannter, resistenter arterieller Hypertonie. Modifiziert nach Rimoldi et al. (2014).

Auffällig ist hierbei, dass bei Patienten mit nachgewiesener, resistenter arterieller Hypertonie die Prävalenz der sekundären Hypertonie deutlich größer ist.

1.1.4 Symptome, Folgen und Spätfolgen

In der klinischen Präsentation zeigt die arterielle Hypertonie häufig keine spezifischen Beschwerden oder Symptome, so dass die Diagnose häufig zufällig oder im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen gestellt wird. Eine hohe Dunkelziffer Erkrankter, aber nicht identifizierter Patienten ist anzunehmen, welche z. T. erst mit dem Nachweis von bereits eingetretenen Folge- bzw. Endorganschäden identifiziert werden.

Unspezifische Symptome der arteriellen Hypertonie können Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen, thorakale Beschwerden, Epistaxis und Schlafstörungen sein. Von Endorganschäden betroffen sind am häufigsten das kardiovaskuläre System, die Nieren und das Gehirn.

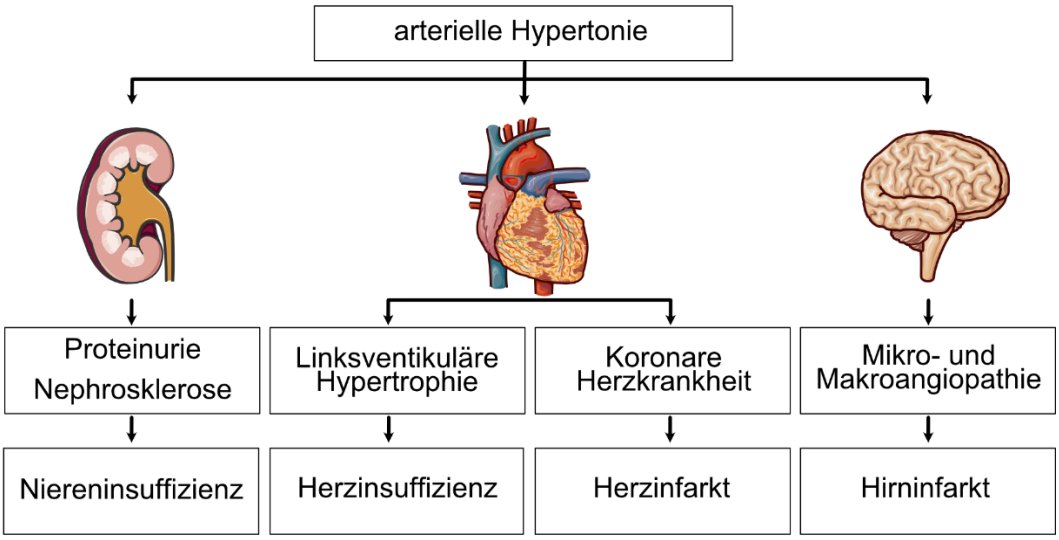

Abbildung 1 Organschaden verursacht durch arterielle Hypertonie und Spätfolgen. Modifiziert nach Paton et al. (2013).

Es besteht ein annährend linearer Zusammenhang zwischen der Höhe der gemessenen Blutdruckwerte und dem Risiko des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (Lewington et al. 2002). Um das Auftreten schwerer und meist irreversibler Folgeschäden zu verhindern, ist eine rechtzeitige Diagnostik und adäquate Therapie zwingend notwendig.

1.1.5 Diagnostik

Wird eine arterielle Hypertonie diagnostiziert und der bestehende Schweregrad ermittelt, muss darüber hinaus eine ausführliche Evaluation hinsichtlich potentiell gleichzeitig bestehender Erkrankungen und Risikofaktoren wie unter anderem ein metabolisches Syndrom, ein Diabetes mellitus, eine Dyslipidämie, Zigarettenrauchen sowie möglicherweise bereits bestehende Folge- und Endorganschäden wie unter anderem eine hypertensive

Nephropathie, Kardiomyopathie oder Retinopathie erfolgen. Anhand dieser Informationen kann das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil ermittelt werden um die hierfür notwendigen und angemessenen Therapiemaßnahmen zu ermitteln und festzulegen. Gegenwärtig wird zur Ermittlung des individuellen Risikos ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden seitens der ESC-Leitlinie zur arteriellen Hypertonie die Nutzung des Systematic Coronary Risk Evaluation Systems (SCORE) empfohlen (Conroy et al. 2003). Tabelle 3 zeigt die resultierenden Risikokategorien, von denen die individuelle Therapie und Therapieziele, im Sinne von definierten Ziel-Blutdruckwerten, abhängig gemacht werden sollen.

Tabelle 3 SCORE-Klassifizierung zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Vorerkrankungen und des kalkulierten SCORE.

Risikokategorie	Erkrankungen
Sehr hohes Risiko	Klinisch bekannte kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, arterielle Revaskularisierung, Hirninfarkt, u.a.)
	Durch Bildgebung dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung
	Diabetes mellitus mit Endorganschaden (Proteinurie) oder Hauptrisikofaktor (arterielle Hypertonie WHO Grad 3, Hypercholesterinämie)
	Hochgradige chronische Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/min/1,73 m²)
	Berechneter SCORE ≥10 %
Hohes Risiko	Deutliche Erhöhung eines kardiovaskulären Risikofaktors (Cholesterin >8 mmol/l, z. B. familiäre Hypercholesterinämie, Hypertonie Grad 3 (BP ≥180/110 mmHg))
	Patienten mit Diabetes mellitus (Ausnahme: Junge Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und ohne Hauptrisikofaktoren)
	Hypertensive, linksventrikuläre Herzhypertrophie
	Mittelgradige chronische Niereninsuffizienz (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²)
	Berechneter SCORE von 5-10 %
Mittleres Risiko	Berechneter SCORE ≥1 % und ≤5 %
	Arterielle Hypertonie WHO Grad 2
Niedriges Risiko	Berechneter SCORE <1 %

Der berechnete Score bezieht sich auf das 10-Jahresrisiko. Modifiziert nach Williams et al. (2018).

Eine sekundäre arterielle Hypertonie sollte zudem ausgeschlossen werden, da dieser sehr viel häufiger eine potentiell kausal zu behandelnde, ursächlichen Erkrankung zu Grunde liegt.

Um eine arterielle Hypertonie zu diagnostizieren ist eine einmalige Blutdruckmessung dabei nicht ausreichend. Es bedarf wiederholt gemessener Werte an beiden Armen, zu unterschiedlichen Zeitpunkten, die 140 mmHg systolisch oder bzw. und 90 mmHg diastolisch überschreiten müssen.

Zudem sollte ein sogenannter Weißkittelhypertonus ausgeschlossen werden. Gemeint ist hiermit das wiederholte Messen erhöhter Blutdruckwerte, welche jedoch nur im Kontakt zu medizinischem Personal auftreten und in ambulanten Selbstmessungen oder einer apparativen 24-Stunden-Blutdruckmessung (24h-RR) ausgeschlossen werden können.

Die Beurteilung des Tages-, Nacht- und 24-Stunden-Blutdruckmittelwertes sowie die Beurteilung der normalerweise physiologischen Absenkung der Blutdruckwerte in der Nacht sollten in diesem Zusammenhang ebenfalls erfolgen.

1.2 Leitliniengerechte Therapie

Das primäre Ziel einer antihypertensiven Therapie ist die Reduktion der Häufigkeit des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse sowie die Verhinderung bluthochdruckbedingter Endorganschäden oder die Verzögerung einer Progression derselben.

Jede therapeutische Beeinflussung im Sinne einer Senkung der nummerischen Blutdruckwerte kann zu einer direkten Reduktion der Mortalität beitragen (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators 2000; PROGRESS Collaborative Group 2001). Aus dem zunächst evaluiertem, individuellem kardiovaskulären Risikoprofil und bei gegebenenfalls bereits bestehenden Endorganschäden ergeben sich in Abhängigkeit vom Alter des Patienten individuell anzustrebende Zielblutdruckwerte.

Als grundsätzliches Therapieziel kann eine Absenkung des Blutdrucks auf Werte unter 140/90 mmHg angesehen werden. Bei guter Verträglichkeit der Therapie kann auch eine weitere Absenkung auf Werte unter 130/80 mmHg angestrebt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Nierenerkrankung, hypertensiver Kardiomyopathie oder stattgehabten Schlaganfall.

Eine weitere Blutdrucksenkung unter Werte von 120/70 mmHg konnte bisher keinen Benefit zeigen. Im Gegenteil zeigte sich in Studien hier ein vermehrtes Auftreten von schädigenden Ereignissen (Böhm et al. 2017).

Tabelle 4 Zielblutdruckwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter und bestehender Erkrankungen neben einer isolierten arteriellen Hypertonie.

	Systolischer Zielblutdruckwert (mmHg)		
Altersgruppe	**18-65 Jahre**	**65-79 Jahre**	**≥80 Jahre**
Isolierte arterielle Hypertonie	130 oder niedriger (nicht <120)	130-139	130-139
+ Diabetes mellitus	130 oder niedriger (nicht <120)	130-139	130-139
+ chronische Niereninsuffizienz	<140-130	130-139	130-139
+ koronare Herzkrankheit	130 oder niedriger (nicht <120)	130-139	130-139
+ Hirninfarkt oder Äquivalent	130 oder niedriger (nicht <120)	130-139	130-139
Diastolischer Zielblutdruckwert (mmHg): In allen Gruppen 70-79			

Alle Werte verstehen sich als Empfehlung, falls vom Patienten toleriert. Modifiziert nach Williams et al. (2018).

1.2.1 Lifestyleänderungen und Evaluation blutdruckerhöhender Faktoren

Die Therapie einer arteriellen Hypertonie sollte entsprechend dem individuellen Risiko und der absoluten Höhe der gemessenen Blutdruckwerte angepasst und umgesetzt werden.

An erster Stelle steht eine günstige Anpassung des Lebensstils, welche bei Übergewicht eine entsprechende Gewichtsreduktion beinhalten sollte. Darüber hinaus wird eine salzarme Ernährung, bestehend aus überwiegend Obst, Gemüse und einem geringen Anteil von rotem Fleisch und Fett, empfohlen. Eine ausreichende sportliche Aktivität sowie ein Rauchverzicht und allenfalls mäßiger Alkoholkonsum sollten erreicht werden. Studien konnten hierdurch eine Reduktion der gemessenen Blutdruckwerte und des kardiovaskulären Risikos nachweisen (Appel et al. 2003).

Potentiell den Blutdruck erhöhende Faktoren, vorrangig Medikamente wie nichtsteroidale Antirheumatika oder auch östrogenhaltige Kontrazeptiva, sollten überdacht und ggfs. beendet werden.

1.2.2 Medikamentöse Therapie

Führen Anpassungen des Lebensstils nicht innerhalb von drei bis sechs Monaten zum Erreichen der Ziel-Blutdruckwerte, sollte eine medikamentöse Therapie begonnen werden. Ebenfalls sollte primär eine medikamentöse Therapie begonnen werden, wenn eine arterielle Hypertonie WHO Grad 1 mit zusätzlich erhöhtem, individuellem kardiovaskulärem Risiko durch eine chronische Nierenerkrankung, koronare Herzerkrankung (KHK) oder anderer hypertensiver Organschädigungen vorliegt. Bei einer arteriellen Hypertonie WHO Grad 2 oder 3 sollte umgehend eine medikamentöse Therapie begonnen werden.

Tabelle 5 Empfohlene Therapien der arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit von deren Grad.

Grad der arteriellen Hypertonie	**Lebensstiländerung** (Gewichtsabnahme, Ausdauersport)	**Sofortige medikamentöse Therapie**	
		Ohne Risikofaktoren	Mit Risikofaktoren
Hoch-normal	Ja	Nein	Ja, wenn sehr hohes Risiko
WHO Grad 1	Ja	Nur wenn nach Lebensstiländerung nach 3-6 Monaten keine Blutdruckkontrolle erreicht wurde	Ja
WHO Grad 2	Ja	Ja	Ja
WHO Grad 3	Ja	Ja	Ja

Lebensstiländerungen sind in jeder Gruppe Bestandteil der empfohlenen Therapie. Risikofaktoren sind eine KHK, chronische Nierenerkrankung oder hypertensive Kardiomyopathie. Modifiziert nach Williams et al. (2018).

Bereits zur initialen Behandlung wird eine Therapie mit zwei verschiedenen Medikamentenklassen empfohlen. Ausnahmen sind Patienten mit einer arteriellen

Hypertonie WHO-Grad 1 und systolischen Blutdruckwerten <150 mmHg und ältere Patienten, bei denen eine schnelle Blutdrucksenkung zu unerwünschten Nebeneffekten führen könnte. Empfohlene Kombinationen zur Zweifachtherapie beinhalten einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (AT1-R-Antagonisten) und ein Thiaziddiuretikum oder einen Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ. Eine Kombination mit Betablockern sollte nur bei speziellen Indikationen, wie bei Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben, bei bekannter koronarer Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz bzw. bekannter tachykarder Herzrhythmusstörung, erfolgen. Eine primäre Bluthochdrucktherapie mit Betablockern als Monotherapie wird nicht mehr empfohlen (Larochelle et al. 2014). Sollte unter maximal tolerierter Dosis einer medikamentösen Zweifachtherapie das Therapieziel nicht erreicht worden sein, sollte eine Eskalation auf eine Dreifachkombination bzw. Hinzunahme weiterer antihypertensiv wirksamer Medikamente erfolgen. Um die Compliance bei Patienten zu erhöhen kann eine Kombinationstherapie-in-einer-Tablette-Strategie erfolgen (Mancia et al. 2015).

1.2.3 Therapieresistente und -refraktäre arterielle Hypertonie

Wenn eine dauerhafte Kontrolle des Blutdrucks trotz ausreichender medikamentöser Therapie nicht gelingt oder eine Therapie mit verschiedenen und zahlreichen antihypertensiv wirksamen Medikamenten notwendig ist, wird von einer resistenten oder refraktären arteriellen Hypertonie gesprochen.

Die resistente arterielle Hypertonie wird definiert als ein Nichterreichen der Zielblutdruckwerte unter 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch, gemessen in der ärztlichen Praxis, wenn dies durch häusliche Blutdruckmessungen seitens des Patienten oder eine automatisierte, in der Regel 24 Stunden andauernde, wiederholte Blutdruckmessung bestätigt werden kann. Zudem muss die Therapieadhärenz bestätigt sein und neben ausreichenden, günstigen Änderungen des Lebensstils eine medikamentöse Therapie mit drei oder mehr Antihypertensiva erfolgen, von denen eines ein Diuretikum sein sollte, sowie die Kombination eines ACE-Inhibitors oder AT1-R-Antagonist und eines Calciumkanalblockers vom Dihydropyridintyp in höchster tolerierter Dosis enthalten sollte. Eine pseudoresistente arterielle Hypertonie sowie sekundäre Ursachen einer arteriellen Hypertonie sollten darüber hinaus ausgeschlossen worden sein (Chobanian et al. 2003). Der Begriff einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie wurde erstmals von Acelajado et al. (2019) als nichteinstellbare arterielle Hypertonie unter maximaler medikamentöser Therapie definiert. Zuvor war eine synonyme, nicht einheitliche Verwendung der Begriffe resistent und refraktär in Bezug auf die arterielle Hypertonie üblich. Im Bewusstsein der individuell sehr unterschiedlichen Ausprägung einer vermeintlich maximalen Therapie, bedingt durch die individuelle, patientenbezogene Verträglichkeit verschiedener antihypertensiv wirkender Medikamente, inklusive potentiell bestehender relativer und absoluter Kontraindikationen

gegenüber einer spezifischen Therapie, auch durch bestehende individuelle Komorbiditäten, war jedoch bereits zu diesem Zeitpunkt eine mangelnde systematische Vergleichbarkeit beklagt worden. In Folge wandelte sich der Begriff der refraktären arteriellen Hypertonie zur heute üblichen Definition einer unzureichenden Blutdruckeinstellung oberhalb eines Zielblutdrucks von 140/90 mmHg unter einer aus fünf oder mehr Medikamenten bestehenden antihypertensiven Therapie, inklusive dem Thiaziddiuretikum Chlorthalidon und dem Aldosteronantagonisten Spironolacton, bzw. bei schlechter Verträglichkeit gleichwertiger Alternativen wie beispielsweise Eplerenon oder Indapamid (Siddiqui und Calhoun 2017).

Weltweit liegt die Rate von medikamentös behandelten Patienten mit Bluthochdruck, die jedoch nicht einen Zielblutdruck von <140/90 mmHg erreichen bei 32,5 % (Rahimi et al. 2015). Dennoch kann hier nicht automatisch von einer resistenten arteriellen Hypertonie gesprochen werden.

Von großer Relevanz bezüglich einer weiteren und potentiell intensivierten Therapie bei diesem Patientenkollektiv ist die sichere und korrekte Diagnosestellung bzw. der Ausschluss einer vermuteten resistenten oder refraktären arteriellen Hypertonie. Ein großes Problem in der Kontrolle der arteriellen Hypertonie besteht in der hohen Prävalenz einer Nonadhärenz seitens der Patienten. Auch wenn die genaue Prävalenz in Studien in Abhängigkeit von der nachweisenden Untersuchungsmethodik stark schwankt, konnte eine Metaanalyse eine gepoolte Prävalenz von 31,2 % nachweisen (Durand et al. 2017). Es ist davon auszugehen, dass insbesondere bei Patienten mit vermeintlich resistenter oder refraktärer arterieller Hypertonie die Häufigkeit deutlich höher liegt. Kontrovers hierzu muss auch bemerkt werden, dass Patienten, die zur Evaluation einer interventionellen Bluthochdrucktherapie in spezialisierten Zentren vorgestellt werden, häufig zu diesem Zeitpunkt an noch unerkannten, sekundären Ursachen der Bluthochdruckerkrankung erkrankt sind (Börgel et al. 2010). Darüber hinaus wird bei einer großen Anzahl von Patienten mit vermeintlich resistenter arterieller Hypertonie nachträglich eine Weißkittelhypertonie diagnostiziert (Calhoun und Grassi 2017). Für alle diese Patienten wurde der Begriff einer pseudoresistenten arteriellen Hypertonie eingeführt, da sich nach sorgfältiger Differentialdiagnostik und angepasster Therapie zumeist noch ein Erreichen der angestrebten Zielblutdruckwerte erreichen ließ.

Patienten mit bestätigter resistenter und refraktärer arterieller Hypertonie, die auch unter maximal ausgereizter und tolerierter medikamentöser Kombinationstherapie keine ausreichende Bluthochdruckkontrolle erreichen, bedürfen innovativer und interventioneller Verfahren zur Blutdrucksenkung (Wallbach und Koziolek 2018).

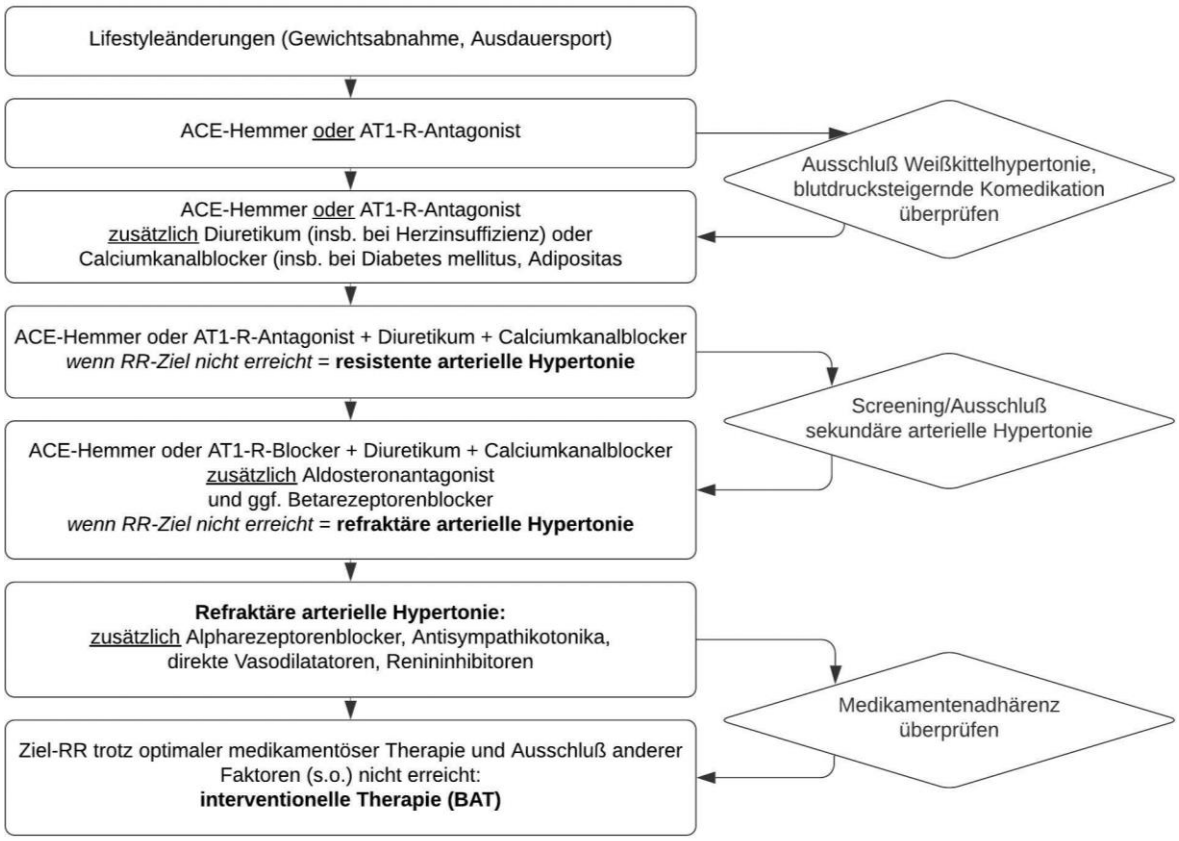

Abbildung 1 Algorithmus der Therapie einer arteriellen Hypertonie und strukturierte Evaluation des Einsatzes interventioneller Blutdrucksenkungsverfahren (BAT). Modifiziert nach Wallbach und Koziolek (2018).

1.2.4 Interventionelle Verfahren

Im Folgenden soll auf die bekannten und heute gebräuchlichen interventionellen Verfahren zur Therapie einer resistenten oder refraktären arteriellen Hypertonie eingegangen werden. Diese Verfahren sind mit Ausnahme der Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) weiterhin als experimentell zu betrachten, da die entsprechende wissenschaftliche Evidenz in den meistens Fällen widersprüchlich ist, und sollten dementsprechend nur im Rahmen von wissenschaftlichen Studien zur Anwendung kommen. Auch wenn für die BAT mittlerweile fundierte Nachweise hinsichtlich Sicherheit, Effektivität und Mortalitätsreduktion existieren, so ist sie dennoch nicht als Routineeingriff zu verstehen, sondern sollte ausgesuchten und sorgfältig evaluierten Patientenklientels vorbehalten sein (Koziolek et al. 2017).

1.2.4.1 Renale Denervation

Die renale sympathische Innervation ist sowohl für die Genese als auch für die Unterhaltung einer arteriellen Hypertonie von Bedeutung. Über die sympathischen Nervenefferenzen wird der Natrium- und Wasserhaushalt der Niere reguliert, was wiederum indirekt zum Bluthochdruck beiträgt. Unter renaler Denervation versteht man die partielle Zerstörung der paravaskulären sympathischen Nervenfasern um die Nierenarterien entweder perkutan oder

endovaskulär mittels lokaler Alkoholinstillation oder Radiofrequenzablation, von welcher das letztere Verfahren das gängige und besser untersuchte Verfahren ist.

Diese Methode wurde in den Studien Simplicity-HTN 1 (Krum et al. 2014) und Simplicity-HTN 2 (Symplicity HTN-2 Investigators et al. 2010) sowie Simplicity-HTN 3 (Bhatt et al. 2014) untersucht. Während die Daten aus Simplicity-HTN 1 und 2 noch die Sicherheit der Intervention und eine signifikante Reduktion der häuslichen und in der Praxis gemessenen Blutdruckwerte nachweisen konnten, zeigte die Simplicity-HTN 3 Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe mehr. Es wurde anschließend in Zweifel gezogen, ob die renale Denervation überhaupt einen relevanten Einfluss auf die Blutdruckwerte haben kann, so dass die klinische Verwendung mit Ausnahme von laufenden Studien zunächst ausgesetzt wurde. Auch vor dem Hintergrund großer Kritik am Studiendesign von Simplicity-HTN 3 steht eine mögliche Renaissance dieses interventionellen Verfahrens zur Bluthochdrucktherapie nun zur Debatte seit einer im Fachmagazin Lancet veröffentlichte Studie von (Böhm et al. 2020), die einen signifikanten Nachweis der Blutdruckreduktion durch die renale Denervation mit einem weiterentwickelten Multielektrodenkatheter gegenüber einem Scheineingriff belegen konnte. Für welches Patientenkollektiv genau nun dieses interventionelle Verfahren einen Vorteil bringen könnte, muss jedoch weiterhin in Studien untersucht werden.

1.2.4.2 Arteriovenöse Fistel

Durch die chirurgische oder interventionelle Anlage einer arteriovenösen Fistel zwischen iliakalen Blutgefäßen resultiert eine Reduktion des systemischen vaskulären Widerstandes und damit auch des systolischen Blutdrucks (Burchell et al. 2014). In der bisher größten veröffentlichten Studie von Lobo et al. (2015) konnte bei der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion des häuslichen und in der Praxis gemessenen Blutdruckwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnet werden. Weitere randomisierte und gegenüber einem Scheineingriff vergleichende Studien, die auch eine Reduktion der mit einer arteriellen Hypertonie assoziierten Organschäden und Mortalität anzeigen könnten, sind jedoch bisher nicht erfolgt und mittlerweile wurde das Programm eingestellt und findet keine klinische Anwendung mehr.

1.2.4.3 Barorezeptoraktivierungstherapie

Die BAT kann als einzig wirklich etabliertes und hinreichend evaluiertes Verfahren der interventionellen Therapie der resistenten und refraktären arteriellen Hypertonie gelten. Die Therapie besteht funktionell in einer elektrischen Stimulation der Barorezeptoren im Carotissinus durch eine operativ auf die Gefäßoberfläche applizierte Elektrode, in älteren Versionen des Verfahrens in bilateraler bzw. in der heute üblichen und einzig kommerziell verfügbaren Variante unilateraler Versorgung.

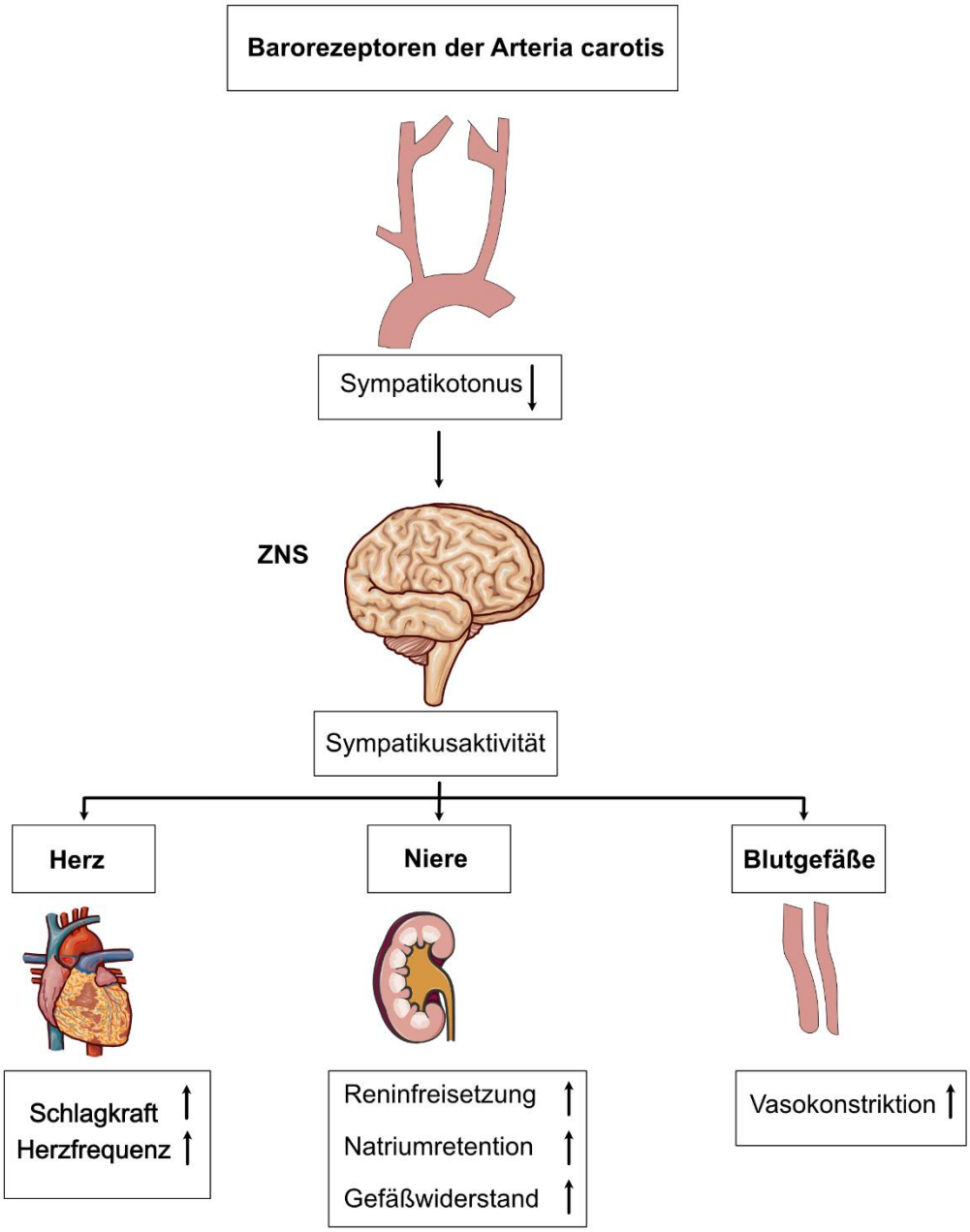

Abbildung 3 Einfluss des Sympathikotonus auf die Herzkreislauffunktion und Regelkreis der Beeinflussung durch die Barorezeptoren.

Das Prinzip der Beeinflussung der carotidalen Barorezeptoren durch elektrische Aktivität wurde bereits in den 1960er Jahren als therapeutisches Target identifiziert (Bilgutay und Lillehei 1965). Physiologisch wird insbesondere die kurz- und mittelfristige Blutdruckregulation über die Barorezeptoren, welche als Mechanorezeptoren auf Dehnung bzw. Druck, also eine Distension des Carotissinus und Aortenbogens als Ausdruck eines erhöhten arteriellen Drucks reagieren, gesteuert. Eine Aktivierung der Rezeptoren resultiert in reflektorischen Nervenimpulsen afferent in den Nucleus tractus solitarii des Hirnstamms. Hier erfolgt wiederum reflektorisch eine Reduktion der Aktivität des sympathischen Nervensystems mit Auswirkungen auf das Herz, resultierend in negativer Inotropie, die periphere Gefäßmuskulatur, resultierend in einer Vasodilatation, sowie in die sympathischen

pararenalen Ganglien, resultierend in einer reduzierten Reninsekretion. Darüber hinaus erfolgt eine reflektorische Steigerung der parasympathischen Aktivität. Die im Rahmen einer arteriellen Hypertonie pathophysiologischen Grundlagen der Veränderungen dieser eigentlich physiologischen Anpassungsmechanismen, nämlich einer Überaktivität des sympathischen Nervensystems bei gleichzeitiger inadäquater Unteraktivität des parasympathischen Nervensystems und die durch diese Imbalance entstehenden systemischen Veränderungen auf allen Ebenen des Herzkreislaufsystems sind weithingehend bekannt und als Ursache der Erkrankung akzeptiert (Mancia und Grassi 2014). Die beschriebenen Einflüsse sind in Abbildung 3 dargestellt.

Durch die Firma CVRx. Inc. (Minneapolis, Minnesota, USA) wurde erstmalig ein kommerziell verfügbares System zur Barorezeptorstimulation vorgestellt und mit ihrer im Jahr 2010 veröffentlichten Studie konnten Scheffers et al. (2010) belegen, dass durch diese Therapie sich in Patienten unter Therapie mit mindestens drei antihypertensiv wirksamen Medikamenten und dennoch Blutdruckwerten über 160/90 mmHg eine signifikante Reduktion der Blutdruckwerte erreichen ließ, bei ausreichender prozeduraler Sicherheit. Die Ergebnisse dieser unkontrollierten Studie konnten weiter validiert werden durch die Daten der Studie von Bisognano et al. (2011). Auch wenn einige der primären Endpunkte der Studie verfehlt wurden, konnte eine Reduktion der systolischen Blutdruckwerte nach 12 Monaten um bis zu 35 mmHg sowie in 50 % der Patienten ein Erreichen der Zielblutdruckwerte unter 140/90 mmHg verzeichnet werden. Später folgende Analysen konnten den anhaltenden Effekt dieser Ergebnisse bestätigen (Bakris et al. 2012) sowie eine Reduktion der zuvor kritisierten, relativ hohe Rate von unerwünschten Nebenwirkungen im Sinne von fazialen Nervenschäden bei nur einseitiger Elektrodenimplantation gegenüber einer beidseitigen zeigen (de Leeuw et al. 2015). Da sich in dieser Studie auch eine Überlegenheit der unilateral rechtsseitigen gegenüber einer beidseitigen oder unilateral linksseitigen Stimulation zeigte, wurde in der Nachfolgerstudie mit dem Barostim NEO™-System erstmalig ein einseitig implantiertes Elektrodensystem untersucht (Hoppe et al. 2012). Hierin konnte bei 30 Patienten eine signifikante Reduktion der Blutdruckwerte nach drei und nach sechs Monaten gezeigt werden bei zugleich deutlich günstigerem Nebenwirkungsprofil und geringerer Zahl unerwünschter periprozeduraler Ereignisse. Follow-Up-Daten konnten mittlerweile darüber hinaus auch die Persistenz der gewünschten Ergebnisse belegen (de Leeuw et al. 2017).

Neben der nachgewiesenen und langfristig erfolgreichen Reduktion der nummerischen Blutdruckwerte durch die BAT konnten mittlerweile auch organoprotektive Effekte dieser Therapie gezeigt werden. So konnten Wallbach et al. (2014) zeigen, dass mittels BAT sich bei Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz und resistenter arterieller Hypertonie die Blutdruckwerte signifikant senken lassen und zudem eine signifikante Reduktion der Proteinurie, einem singulären Risikofaktor der Progression der chronischen Niereninsuffizienz. Auch für die Therapie einer Herzinsuffizienz konnten unter anderem Abraham et al. (2015) und Zile et al. (2020) mittlerweile nachweisen, dass, über die reinen

blutdrucksenkenden Effekte der BAT hinaus, mittels der Modulation der Überaktivität des sympathischen Nervensystems sich der funktionelle Belastungsstatus und die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion verbessern lässt, zudem die Werte des N-terminales Fragment der Vorstufe des brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) bei Patienten mit Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association(NYHA)-Kategorie III signifikant reduzieren werden konnten.

Inwiefern die BAT zukünftig auch eine Therapieoption bei Erkrankungen jenseits der resistenten und refraktären arteriellen Hypertonie darstellen kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

1.2.4.4 Weitere Verfahren

Weitere Verfahren, die zukünftig möglicherweise eine therapeutische Alternative bieten könnten, sind die Blutdruckregulation durch tiefe Hirnstimulation (Pereira et al. 2010; Patel et al. 2011; O'Callaghan et al. 2014) und die Ablation bzw. Resektion des Glomus caroticum (Paton et al. 2013; Narkiewicz et al. 2016). Für beide Verfahren steht die Bestätigung eines postulierten therapeutischen Effekts durch randomisierte, kontrollierte Studien an betroffenen Patienten jedoch noch aus. Die elektrische Stimulation des Nervus vagus oder medianus mit Effekten auf den Bluthochdruck kann bislang nur als tierexperimentelles Modell angesehen werden, Studien am Menschen stehen noch aus.

1.3 Fragestellung

Der Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und kardiovaskulärer Mortalität ist hinlänglich bekannt und differenziert erforscht. Als individueller Risikofaktor und zudem annähernd proportionalem Zusammenhang zwischen Ausmaß der Blutdruckerhöhung und gesteigertem Risiko kommt dieser Erkrankung eine besondere Bedeutung zu. Auch wenn die Rate der kontrollierten Hypertonie seit Jahren weltweit zunimmt, kann nicht von einem zufriedenstellendem Zustand gesprochen werden, da immer noch im Mittel 32 % der Patienten unter antihypertensiver Therapie keine ausreichende Blutdruckkontrolle erreichen (Rahimi et al. 2015). Zudem nimmt die absolute Zahl der Fälle von Menschen mit arterieller Hypertonie durch das allgemeine Anwachsen der Weltbevölkerung zu, so dass weiterhin und auch zukünftig ein Bedarf für eine bessere und individuellere Bluthochdrucktherapie und entsprechende Strategien besteht.

Eine besondere Rolle in dieser Problematik stellen insbesondere in den Ländern mit hohem Einkommen Patienten mit resistenter und refraktärer arterieller Hypertonie dar, für die eine medikamentöse Therapie zusätzlich zu Allgemeinmaßnahmen keine ausreichende Blutdruckkontrolle darstellt. Diese Patienten bedürfen unter Umständen interventioneller Verfahren der Blutdrucksenkung, wie zum Beispiel der BAT, als bislang am umfangreichsten

wissenschaftlich evaluierte, interventionelle Bluthochdrucktherapie, welche bereits Eingang in die Patientenversorgung gefunden hat.

Von ausschlaggebender Bedeutung grundsätzlich und insbesondere vor Einleitung einer interventionellen Bluthochdrucktherapie ist die korrekte differentialdiagnostische Aufarbeitung dieser Erkrankungsfälle, was zwingend den Ausschluss einer Pseudoresistenz und sekundärer, kausal zu behandelnder Formen der arteriellen Hypertonie bedeuten sollte.

Diese Arbeit untersuchte Daten von Patienten, welche sich mit vermuteter resistenter arterieller Hypertonie in einem tertiären Zentrum für Bluthochdruckerkrankungen vorstellten und hinsichtlich einer möglicherweise empfehlenswerten BAT evaluiert wurden. Es stellten sich die folgenden Fragen:

Wie groß ist der Anteil von Patienten mit sekundärer arterieller Hypertonie in dieser Kohorte? Wie viele Patienten dieser Kohorte konnten durch eine Anpassung und Optimierung der medikamentösen Bluthochdrucktherapie ihre individuellen Zielblutdruckwerte erreichen? Wie groß war die Adhärenz der Patienten in dieser Kohorte hinsichtlich der medikamentösen Therapie, gesichert anhand einer massenspektrometrischen Untersuchung von Urinproben? Wie viele Patienten dieser Kohorte kann nach Ausschluss einer Pseudoresistenz und relevanter Kontraindikationen die BAT empfohlen werden und wie viele BAT wurden tatsächlich begonnen?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus der Ambulanz der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Es wurden alle Patienten erfasst, welche sich im Zeitraum ab dem 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2019 in der Ambulanz unter dem International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-Code I10.- „arterielle Hypertonie" vorstellten und entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien auf eine Aufnahme in die Studie geprüft. Der primäre Grund der Vorstellung in der Ambulanz spielte hierbei keine Rolle, so dass auch Patienten mit beispielsweise rheumatologischen Erkrankungen und als Nebendiagnose einer als ICD-Code I10.- dokumentierten arteriellen Hypertonie primär auf Eignung einer Aufnahme in die Studie gescreent wurden.

Die Studie folgte den ethischen Richtlinien der Helsinki-Deklaration und wurde durch die Ethikkomission der Universitätsmedizin Göttingen bewilligt (Antragsnummer 29/2/19).

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Datenanalyse und mit dem Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung in der Ambulanz der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin Göttingen wurden die Patienten auf ihre Eignung mittels Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Einschlusskriterien waren hierbei eine bestehende und bereits behandelte arterielle Hypertonie, welche unter Therapie mit mindestens drei antihypertensiv wirksamen Medikamenten entsprechend den individuellen Therapiezielen als nicht ausreichend kontrolliert gewertet wurden. Weitere Einschlusskriterien waren die Dokumentation der antihypertensiven Medikation zum Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung in der Ambulanz sowie mindestens ein dokumentierter Blutdruckwert zum Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung in der Ambulanz. Ausschlusskriterien waren eine fehlende Dokumentation der geforderten Daten und die Vorstellung in der Ambulanz primär aufgrund anderer, zum Beispiel rheumatologischer Erkrankungen, während dieser einer potentiell gleichzeitig als Nebendiagnose bestehenden arteriellen Hypertonie keine oder nur nachrangige Relevanz zugesprochen wurde.

2.1.3 Studiendesign und Datenerhebung

Bei der durchgeführten Analyse handelte es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Da bereits alle Daten vorlagen und kein prospektiver Abschnitt erfolgte, war ein Verzicht auf eine Aufklärung und Einwilligung der Patienten möglich.

Die für die Studie verwendeten Daten wurden pseudonymisiert aus den Protokollen einer einmaligen oder wiederholten Vorstellung in der Ambulanz der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der UMG erhoben. Die Daten gehen aus dem internen, elektronischem Klinikinformationssystem Ixserv der UMG hervor, in welchem Arztbriefe, Labor- und weitere Untersuchungsbefunde erfasst werden. Supplementäre Daten, welche im Verlauf der Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt erhoben wurden und Aufschluss über den Behandlungsverlauf bzw. -erfolg oder spezifische Untersuchungsergebnisse (zum Beispiel eine weiterführende diagnostische Abklärung einer vermuteten sekundären arteriellen Hypertonie) ergaben, wurden aus allen vorhandenen Informationsquellen des klinischen Informationssystems Ixserve auch über die erstmalige Ambulanzvorstellung hinaus gewonnen.

Ausgewertet wurden Daten zum Alter, zum Ernährungszustand, definiert als body mass index (BMI), zu hypertonieassoziierten Vorerkrankungen oder die Krankheit beeinflussende Risikofaktoren (ehemaliges oder aktuelles Rauchen, chronische Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Zustand nach bereits erfolgter renaler Denervation, koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Vorhofflimmern und ischämischer oder thrombembolischer Hirninfarkt), zu Blutdruckwerten, vom Patienten eigenständig ambulant gemessen oder vorliegende Befunde zuvor erfolgter Diagnostik beispielsweise durch zuvor behandelndene Ärzte, inklusive zuvor erfolgter oder angeordneter 24-Stunden-Blutdruckmessungen, zur verordneten antihypertensiven Medikation (Zahl der Medikamente und Bewertung zu adäquater oder nicht-adäquater Dosierung), zur durchgeführten Laboranalytik (Hämoglobin-Wert, Kreatinin im Serum, Harnstoff-N im Serum, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), Natriumspiegel im Serum, Kaliumspiegel im Serum, Calciumspiegel im Serum, HbA1c, C-reaktives Protein, Parathormon), zu einer durchgeführten direkten Adhärenztestung (massenspektrometrische Analyse von Urinproben auf den Nachweis der verordneten antihypertensiv wirksamen Medikamente analog zu der Studie von Wallbach et al. (2019)) und zum Vorhandensein oder zu Hinweisen auf das Vorliegen einer sekundären arteriellen Hypertonie (Nierenarterienstenose, Schlafapnoesyndrom, Hyperaldosteronismus, Hypercortisolismus, Hypo- oder Hyperthyreoidismus, Phäochromozytom).

Wurde im beobachteten Behandlungsverlauf die Indikation zur Evaluation einer BAT gestellt, entsprechend den Empfehlungen der Konsensuskonferenz zur Barorezeptoraktivierungstherapie (Koziolek et al. 2017), wurden weiterhin Daten zu Kontraindikationen (relevante Stenosen der Arteriae carotes, relevante stenosierende Herzklappenerkrankungen, Blockierungen der elektrischen kardialen atrioventrikulären Überleitung und hämodynamisch relevante Bradykardien, Schwangerschaft sowie Erkrankungen mit einer Lebenserwartung unter zwei Jahren) und der Einwilligung oder Nicht-Einwilligung des Patienten in die Durchführung der Therapie erhoben.

Eine abschließende Bewertung des Behandlungsverlaufs mit potentiell Implantation einer BAT bzw. Unterordnung des Phänotyps der arteriellen Hypertonie und entsprechendem Grund für die Nicht-Implantation einer BAT wurde unter Berücksichtigung aller vorhandenen Informationen unternommen in die Kategorien Erreichen der angestrebten Therapieziele bzw. Ziel-Blutdruckwerte nach Optimierung der antihypertensiven Medikation, Vorhandensein einer sekundären arteriellen Hypertonie inklusive Subkategorisierung nach ursächlicher Erkrankung, Non-Adhärenz oder Ausschluss durch Vorliegen einer oder mehrerer weiterer Kontraindikationen.

2.2 Anamnese

2.2.1 Allgemeine Anamnese

Die Anamnese wurde im Rahmen der Vorstellung in der nephrologisch-hypertensiologischen Ambulanz der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der UMG erhoben. Aus dieser wurden Daten zu Alter, Vorerkrankungen und Kontraindikationen für eine BAT-Implantation, durch den Patienten eigenständig gemessener oder zuvor dokumentierter Blutdruckwerte sowie der verordneten Medikation ermittelt. Darüber hinaus wurden spezifische Hinweise auf das Vorliegen einer sekundären arteriellen Hypertonie durch Erfragen von Symptomen auch anhand standardisierter Fragebögen geprüft und die korrekte und vollständige Einnahme der Medikation als Ausdruck der Therapieadhärenz erfragt.

2.2.2 Medikamentenanamnese

Die aktuelle Medikation wurde während der Ambulanzvorstellung erfragt, dokumentiert und mit den vorliegenden Medikamentenplänen oder Aufzeichnungen in vorhandenen Arztbriefen verglichen. Zudem erfolgten Fragen zur Therapieadhärenz. Anhand der verschriebenen Dosis der Medikamente wurde ermittelt, ob bereits eine der Indikation angemessene, maximale Dosierung vorlag. Es wurden zehn Wirkstoffgruppen definiert: ACE-Hemmer, AT1-R-Antagonisten, Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Diuretika, Aldosteronantagonisten, Alpharezeptorblocker, Antisympathikotonika, direkte Vasodilatatoren und Renininhibitoren.

2.3 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte im Rahmen des Ambulanzbesuches und auch durch die behandelnden Hausärzte. Es sollten systolischer und diastolischer Blutdruck von beiden oberen Extremitäten aufgezeichnet werden. 24-Stunden-Blutdruckmessungen wurden nach den Empfehlungen der ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie ambulant durchgeführt und es erfolgte die Aufzeichnung des mittleren systolischen sowie diastolischen

Gesamtwertes, des nächtlichen mittleren systolischen und diastolischen Wertes sowie der täglichen mittleren systolischen und diastolischen Werte.

2.4 Klinische Untersuchung

Zur Ermittlung der Körpergröße wurden die Patienten ohne Schuhe mittels eines Messgeräts bei gerader Körperhaltung an einer Wand stehend gemessen.

Zur Bestimmung des Körpergewichts wurden die Patienten ohne schwere Gegenstände und Schuhe gewogen. Aus den Daten zu Körpergewicht und Körpergröße wurde der BMI mit nachfolgender Formel ermittelt.

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / (\text{Körpergröße (m)}^2)$$

2.5 Laboranalytik

Die erhobenen Laborwerte (Hämoglobin-Wert, Kreatinin im Serum, Harnstoff-N im Serum, eGFR, Natriumspiegel im Serum, Kaliumspiegel im Serum, Calciumspiegel im Serum, HbA1c, C-reaktives Protein, Parathormon) wurden durch das Zentrallabor der UMG bestimmt.

Die eGFR wurde nach der Chronic-Kidney-Disease Epidemiology-Collaboration(CKD-EPI)-Formel durch das Zentrallabor der UMG berechnet.

2.6 Screening sekundäre arterielle Hypertonie

Alle verfügbaren Patienteninformationen wurden hinsichtlich des Bestehens einer sekundären arteriellen Hypertonie überprüft. Eine Diagnose wurde als bestätigt angenommen, wenn diese bereits zuvor durch behandelnde Ärzte diagnostiziert worden war oder darüber hinaus im Rahmen der erstmaligen oder wiederholten Vorstellung in der Bluthochdrucksprechstunde der UMG durch den behandelnden Arzt vermutet oder gestellt wurde.

Eine Nierenarterienstenose wurde als bestätigt angesehen, wenn die spezifische Ultraschalldiagnostik mittels Bestimmung des renalen Resistance-Index und/oder der direkten Parameter Vmax mit/ohne Aliasing durchgeführt worden war und ein entsprechendes Ergebnis zeigte.

Ein Schlafapnoesyndrom wurde anhand des Fragebogens zur Selbstprüfung von schnarchenden Mitmenschen des Bundesverband Schlafapnoe Deutschland BSD e. V. evaluiert und ab einer Punktzahl von 15 oder mehr Punkten im Test eine weitere Abklärung empfohlen. Die Diagnose wurde als gestellt angesehen, wenn ein Screening erfolgt war und die empfohlene weitere Abklärung in einem Schlaflabor dies bestätigte.

Es erfolgte ein Screening auf einen Hyperaldosteronismus mittels Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten im Patientenblut. War der Wert bestimmt worden und das Ergebnis pathologisch ausgefallen, wurden die individuelle Patienteninformationen weiter verfolgt und die Diagnose als gestellt angesehen, wenn nach Abschluss der notwendigen weiteren Diagnostik mittels Kochsalzbelastungstest ein entsprechendes Ergebnis vorlag. Eine weitere Differenzierung zwischen bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie oder Conn-Adenom wurde nicht berücksichtigt.

Bestanden aus Sicht des behandelnden Arztes klinische Hinweise auf einen Hypercortisolismus, wurden die individuelle Patienteninformationen weiter verfolgt und die Diagnose als gestellt angesehen, wenn nach Abschluss der notwendigen weiteren Diagnostik mittels Bestimmung des basalen Cortisolwertes sowie eines Synacthentests ein entsprechendes Ergebnis vorlag.

Mittels Bestimmung des Wertes des thyreoideastimulierenden Hormons im Blut des Patienten wurde die Diagnose eines Hypo- oder Hyperthyreoidismus entsprechend der üblichen diagnostischen Kriterien gestellt, wenn keine medikamentöse Therapie mit Schilddrüsenhormonpräparaten eine fehlerhafte Interpretierbarkeit dieses Wertes bedingte.

Die Diagnose eines Phäochromozytoms wurde als bestätigt angesehen, wenn eine Bestimmung der Plasmametanephrin- und -normetanephrin-Spiegel erfolgt war und bei pathologischem Befund eine weitere diagnostische Abklärung im weiteren Behandlungsverlauf mittels Clonidinhemmtest ein entsprechendes Ergebnis gezeigt hatte.

2.7 Direkte Adhärenztestung

Nach Indikationsstellung wurde bei einem Teil der Patienten eine direkte Adhärenztestung mittels massenspektrometrischer Analyse von Urinproben auf den Nachweis der verordneten, antihypertensiv wirksamen Medikamente durchgeführt, analog zu der etablierten Methodik der Studie von Wallbach et al. (2019). Es wurde die absolute Zahl der verordneten, der durch die Untersuchungsmethodik nachweisbaren und der tatsächlich nachgewiesenen Medikamente sowie der prozentuale Anteil der tatsächlich nachgewiesenen Medikamente an den nachweisbaren Medikamenten dokumentiert.

2.8 Statistik und Auswertung

Nach Aufnahme der Patienten in diese Analyse wurde der Behandlungsverlauf nachgeprüft und erfasst indem geprüft wurde, bei welchen Patienten eine tatsächliche resistente arterielle Hypertonie vorlag. Es wurde regelhaft eine Optimierung der medikamentösen Therapie dokumentiert, insbesondere dann, wenn Patienten sich mehrfach in der Ambulanz vorgestellt hatten. Ein Screening hinsichtlich einer sekundären arteriellen Hypertonie erfolgte in der Mehrzahl der Fälle. Konnte hier eine den Blutdruck kausal beeinflussende Erkrankung

bestätigt werden, wurde die Einleitung einer entsprechenden kausalen Therapie nachgeprüft. Führte diese Therapie nicht zum Erreichen der individuellen Therapieziele, wurde zu einem späteren Zeitpunkt eine BAT-Evaluation geprüft. Nach Ausschluss einer sekundären arteriellen Hypertonie und abgeschlossener Optimierung und dementsprechend Erweiterung der medikamentösen Therapie wurde die Zahl der Patienten, die hierunter eine kontrollierte arterielle Hypertonie erreichten, dokumentiert. In den Fällen, in denen keine Kontrolle erreicht werden konnte, wurde der Zustand als refraktäre arterielle Hypertonie eingestuft und vor Evaluation einer Barorezeptoraktivierungstherapie die Adhärenz mittels Nachweis der verordneten antihypertensivem Medikation im Urin bestätigt oder ausgeschlossen. Patienten, bei denen eine entsprechende Therapieadhärenz festgestellt werden konnte, wurde die Evaluation einer BAT empfohlen. Zeigten sich die Patienten einverstanden und konnten relevante Kontraindikationen ausgeschlossen werden, erfolgte die BAT-Implantation. Die Zahl der bis zum Ende des Erfassungszeitraum der Studie erfolgten Implantationen wurde dokumentiert.

Die erfassten Daten wurden pseudonymisiert in einer Microsoft Excel-Tabelle erfasst und statistisch analysiert mittels der Software Microsoft Excel 2010 und GraphPad Prism 5. In einem ersten Schritt wurde eine epidemiologische Zusammenstellung der o.g. Parameter erstellt und dann in einem zweiten Schritt Subgruppen gebildet, in denen bestimmte Charakteristika zwischen den Gruppen verglichen wurden. Hierzu wurden folgende Parameter verglichen:

Die Patientengruppe „Empfehlung einer BAT-Implantation“ vs. die Patientengruppe „BAT-Implantation nicht indiziert“, Patienten mit einer nachgewiesene Therapieadhärenz vs. Patienten mit einer nachgewiesenen Nonadhärenz, Primäre/essentielle vs. sekundäre arterielle Hypertonieformen, die Anzahl der eingenommenen antihypertensiv wirksamen Medikamente, ein Vergleich der Vorerkrankungen zwischen der Gruppe „Empfehlung einer BAT-Implantation“ gegenüber der Gruppe „BAT-Implantation nicht indiziert“, ein Vergleich der Blutdruckwerte zwischen den o.g. Gruppen.

Die Testung auf Normalverteilung erfolgte unter Anwendung des D'Agostino-Pearson Omnibus K^2-Tests zur Ermittlung der Normalverteilung.

Die statistische Signifikanz wurde durch einen T-Test für unverbundene Stichproben für normalverteilte bzw. einen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für nicht-normalverteilte Daten ermittelt. Die Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung, Median bzw. Anzahl und Anteil in Prozent angegeben. Von einer statistischen Signifikanz wurde bei einem p-Wert unter 0,05 ausgegangen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

In die Studie wurden 345 Patienten mit schwer einstellbarer arterieller Hypertonie eingeschlossen, die sich zwischen dem 01. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2019 in der nephrologisch-hypertensiologischen Ambulanz der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der UMG vorgestellt hatten. Eine Übersicht über die grundlegenden Patientendaten findet sich in Tabelle 6.

Die Studienpopulation setzte sich aus 178 Männern (51,6 %) und 167 Frauen (48,4 %) zusammen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 62,2 ±13,4 Jahre. Der BMI lag im Mittel bei 30,3 ± 5,8 kg/m². Bei 183 Patienten (53 %) lag eine Hyperlipoproteinämie vor, bei 112 (32,5 %) Personen ein Diabetes mellitus. Bei 52 (15,1 %) Patienten bestand eine positive Raucheranamnese, d. h. Patienten, die entweder aktive Raucher sind oder ehemalige Raucher waren. Bei 65 (18,8 %) Patienten lag eine KHK vor, 20 (5,8 %) Patienten hatten bereits einen Hirninfarkt erlitten. 43 (12,5 %) Patienten litten an einer Herzinsuffizienz. Als weitere kardiovaskuläre Erkrankungen konnte ein Vorhofflimmern bei 27 (7,8 %) Patienten und bei 16 (4,6 %) Patienten eine pAVK dokumentiert werden. Bei 151 (43,8 %) Patienten bestand eine chronische Niereninsuffizienz.

Tabelle 6 Charakteristika und biometrische Daten der Patientenpopulation.

Patienten	**Gesamt (n=345)**	**Sekundäre arterielle Hypertonie (n=120)**	**Therapie-optimierung erfolgreich (n=168)**	**BAT empfohlen (n=59)**	**BAT-Implantation erfolgt (n=27)**
Männlich/ weiblich	178/167	69/51	78/90	40/19	18/9
Alter (Jahre)	62,2 ±13,4	60,8 ±12,5	63,8 ±14,2	62,9 ±10,6	57,5 ±10,0
BMI (kg/m²)	30,3 ±5,8	31,4 ±6,1	29,5 ±5,5	31,8 ±5,8	31,8 ±6,6
Praxisblut-druck systolisch (mmHg)	151,3 ±25,4	159.3 ±26,1	141,6 ±20,8	168,7 ±24,7	17,.0 ±27,6
Praxisblut-druck diastolisch (mmHg)	84,9 ±16,6	89.4 ±18,0	80,4 ±13,7	87,4 ±18,6	94,3 ±20,4
24h-RR systolisch (mmHg)	146,6 ±16,9	148.9 ±17,2	140,1 ±15,1	155,0 ±14,6	155,8 ±12,3
24h-RR diastolisch (mmHg)	81.5 ±12,6	83.8 ±11,8	78,4 ±12,7	80,8 ±11,9	84,5 ±13,6

Anzahl antihyper-tensiv wirksame Medika-mente	4,7 ±1,5	4,9 ±1,5	4,2 ±1,2	5,8 ±1,3	6,2 ±1,1
Chronische Nieren-insuffizienz	151 (43,8)	45 (37,5)	79 (47,0)	35 (59,3)	15 (55,6)
Hyperlipo-protein-ämie	183 (53,0)	66 (55,0)	77 (45,8)	47 (79,7)	22 (81,5)
Diabetes mellitus	112 (32,5)	40 (33,3)	45 (26,8)	34 (57,6)	12 (44,4)
Herzinsuffi -zienz	43 (12,5)	17 (14,2)	22 (13,1)	8 (13,6)	2 (7,4)
Koronare Herzkrank-heit	65 (18,8)	17 (14,2)	32 (19,0)	16 (27,1)	7 (25,9)
Periphere arterielle Verschluss-krankheit	16 (4,6)	5 (4,2)	2 (1,2)	8 (13,6)	2 (7,4)
Hirninfarkt	20 (5,8)	7 (5,8)	7 (4,2)	7 (11,9)	1 (3,7)
Positive Raucher-anamnese	52 (15,1)	19 (15,8)	24 (14,3)	10 (16,9)	6 (22,2)

Alle Werte sind Mittelwert ± Standardabweichung. n beschreibt die Anzahl der Patienten. In Klammern ist der Anteil der Subgruppe an der Gesamtzahl der Patienten in Prozent angegeben. RR = Blutdruck.

Eine Anzahl von 39 (11,3 %) Patienten hatte bereits im Vorfeld des Studienzeitraumes eine renale Denervation erhalten, ohne dass diese Intervention ein Erreichen des individuellen Therapieziels erbracht hätte.

3.1.1 Antihypertensiv wirksame Medikation

Einen ACE-Hemmer nahmen 147 (42,6 %), einen AT1-R-Antagonisten 185 (53,6 %), einen Betarezeptorenblocker 277 (80,3 %), einen Calciumkanalblocker 267 (77,4 %) und ein Diuretikum 282 (81,7 %) der Patienten ein. 67 (19,4 %) Patienten war zudem bereits ein Aldosteronantagonist verschrieben worden, 89 (25,8 %) ein Alpharezeptorenblocker, 160 (46,4 %) ein Antisympathotonikum und 69 (20 %) ein direkter Vasodilatator bzw. 18 (5,2 %) Patienten bereits ein Renininhibitor.

Im Mittel wurden in der Gesamtpopulation der Patienten 4,7 ±1,5 antihypertensiv wirksame Medikamente der unterschiedlichen Präparateklassen eingenommen, wobei eine Einnahme jeweils nur eines Medikamentes innerhalb einer Präparateklasse vorliegen konnte und eine Komedikation eines ACE-Hemmers und eines AT1-R-Antagonisten ausgeschlossen war.

Interessanterweise waren zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie 63 (18,3 %) Patienten nicht bereits mit einem Diuretikum behandelt worden, so dass hier nach formalen Kriterien nicht von einer resistenten arteriellen Hypertonie gesprochen werden konnte. Patienten, bei denen eine Optimierung der medikamentösen Therapie ein Erreichen der individuellen Zielblutdruckwerte erbrachte, benötigten durchschnittlich 4,2 ±1,2 Präparate und Patienten, bei denen eine sekundäre arterielle Hypertonie nachgewiesen werden konnte, nahmen durchschnittlich 4,9 ±1,5 Medikamente ein. In der Gruppe der Patienten denen eine BAT empfohlen wurde bzw. die Implantation erfolgte wurden durchschnittlich mit 5,8 ±1,3 bzw. 6,2 ±1,1 Medikamenten eine deutlich höhere Zahl von antihypertensiv wirksamen Präparaten eingenommen. Eine Übersicht über die eingenommenen Präparate gibt Tabelle 7.

Tabelle 7 Verordnete antihypertensiv wirksame Medikamente.

Präparateklasse	**Anzahl der Patienten (%)**
ACE-Hemmer	147 (42,6)
AT1-R-Antagonist	185 (53,6)
Betarezeptorenblocker	277 (80,3)
Calciumkanalblocker	267 (77,4)
Diuretika	282 (81,7)
Aldosteronantagonisten	67 (19,4)
Alpharezeptorenblocker	89 (25,8)
Antisympathikotonika	160 (46,4)
Direkte Vasodilatatoren	69 (20)
Renininhibitoren	18 (5,2)

Anzahl der Patienten; in Klammern angegeben ist der Prozentanteil an der Gesamtpopulation.

3.2 Sekundäre arterielle Hypertonie

Basierend auf den nicht für alle in die Studie aufgenommenen Patienten vollständig vorhandenen Daten konnten insgesamt 120 Patienten mit einer sekundären arteriellen Hypertonie identifiziert werden. Hierunter waren auch Fälle, in denen zwei gleichzeitig vorliegende, potentiell für eine sekundäre arterielle Hypertonie ursächliche Erkrankungen, identifiziert wurden. Zumeist war zusätzlich zu einer zweiten, eine sekundäre arterielle Hypertonie auslösende, Erkrankung, parallel ein Schlafapnoesyndrom bekannt und in einigen Fällen auch bereits behandelt. Eine Zusammenfassung findet sich in Tabelle 8.

Es zeigten sich acht Fälle einer relevanten Nierenarterienstenose, 60 Patienten mit einem therapiebedürftigen, primären Hyperaldosteronismus, 69 Patienten mit einem Schlafapnoesyndrom und es konnten fünf Verdachtsfälle eines Phäochromozytoms, im Sinne erhöhter Plasmametanephrine, darüber hinaus diagnostiziert werden. Hinsichtlich des Verdachtes auf ein Phäochromozytom muss bemerkt werden, dass bei keinem der fünf betroffenen Patienten Informationen bezüglich einer dahingehenden, weiteren diagnostischen Abklärung vorlagen, so dass keine Aussage getroffen werden kann, ob die Diagnose tatsächlich zutreffend war.

Hinsichtlich einer Hyper- oder Hypothyreose wurden elf Patienten mit einer dieser Erkrankungen dokumentiert. Diese waren jedoch ausnahmslos bereits bekannte Vorerkrankungen und unter entsprechender Therapie in euthyreother Stoffwechsellage, so dass kein Einfluss auf die Blutdruckwerte angenommen wurde. Der Verdacht auf einen Hypercortisolismus konnte anhand klinischer Kriterien in drei Fällen gestellt werden, es lagen jedoch keine Daten hinsichtlich der weiteren diagnostischen Abklärung oder der klinischen Relevanz vor, so dass diese nicht als sicherer Nachweis einer sekundären arteriellen Hypertonie gewertet wurden.

Ein weiterer Patient mit therapieresistenter arterieller Hypertonie konnte als Weißkittelhypertonie demaskiert werden und wurde somit als pseudoresistent eingestuft.

Tabelle 8 Anzahl der Patienten mit nachgewiesener oder bekannter sekundärer arterieller Hypertonie (Mehrfachnennungen möglich) und Anteil an der Gesamtpopulation

Ursache	**Diagnostik erfolgt**	**Nachgewiesene sekundäre arterielle Hypertonie**	**Anteil an untersuchten Patienten (%)** (Diagnostik erfolgt)	**Anteil an Gesamt-population (%) n=345**
Gesamt		120		34,8
Nierenarterien-stenose	153	8	5,2	2,3
primärer Hyperaldosteron-ismus	248	60	24,2	17,4
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	246	69	28,0	20
V.a. Phaeochromozytom	235	5	2,1	1,4

In den mittleren Spalten findet sich der Anteil der diagnostizierten Patienten, bezogen auf den Anteil derer an der Gesamtzahl, für die Daten bezüglich der Fragestellung vorlagen.

Eine renale Denervation erfolgte in einem Fall während des Studienzeitraumes und diese Intervention führte im weiteren Verlauf zu einem Erreichen der angestrebten Zielblutdruckwerte bei diesem Patienten.

3.3 Therapieadhärenz

Insgesamt wurden in der gesamten Studienpopulation 77 direkte Adhärenztestungen mittels massenspektrometrischer Analyse des Urins durchgeführt. Eine partielle Therapieadhärenz wurde bei Nachweis eines Anteils von mindestens 66,6 %, bzw. eine vollständige Therapieadhärenz bei einem Anteil von 100 % der nachgewiesenen Medikamente an den verordneten und mittels der Untersuchungsmethodik nachweisbaren Medikamenten definiert. Es konnten 59 Fälle einer Therapieadhärenz bestätigt werden. Hiervon waren 18

Fälle partiell und 41 komplett. Eine Nonadhärenz zeigte sich in 18 Fällen. Hiervon waren zehn Fälle partiell, d.h. mit einem nachgewiesenen Medikamentenanteil von unter 66,6 % und acht Fälle vollständig nonadhärent, d.h. es wurde kein einziges verordnetes und methodisch nachweisbares Medikament nachgewiesen.

Tabelle 9 Adhärenz- und Nonadhärenzraten

	Anzahl	**Anteil (%)**
Adhärenztests gesamt	77	100
Medikamente nachweisbar	3,94	
Medikamente nachgewiesen	2,86	
Adhärenz nachgewiesen	59	76,6
Vollständige Adhärenz	41	53,2
Partielle Adhärenz	18	23,4
Nonadhärenz nachgewiesen	18	23,4
Partielle Nonadhärenz	10	13,0
Vollständige Nonadhärenz	8	10,4

Eine vollständige Adhärenz bzw. Nonadhärenz ist defniniert als Nachweis von 100 % bzw. 0 % der nachweisbaren Medikamente, eine partielle Adhärenz bzw. Nonadhärenz ist definiert als Nachweis von mindestens 66 % aber weniger als 100 % bzw. wengier als 66,6 % aber mehr als 0 % unter der nachweisbaren Medikamente.

3.4 Barorezeptoraktivierungstherapie empfohlen

Die Indikation zur BAT wurde bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie gestellt, bei denen eine Optimierung der medikamentösen Therapie kein Erreichen der individuellen Zielblutdruckwerte erbracht hatte und zudem zuvor eine Weißkittelhypertonie und eine sekundäre arterielle Hypertonie ausgeschlossen oder adäquat therapiert wurden. Als Kontraindikationen für eine BAT-Implantation galten eine hochgradige Carotisstenose, stenosierende Herzklappenerkrankungen, relevante Bradykardien unter 50 Herzschlägen pro Minute, atrioventrikuläre Blockierungen des Erregungsleitungssystems des Herzens, Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von unter zwei Jahren und eine bestehende Schwangerschaft. Eine Therapieadhärenz mittels massenspektrometrischem Nachweis der verschriebenen Medikation durch Urinanalysen wurde nicht in allen Fällen durchgeführt, wurde jedoch eine Nonadhärenz (partiell oder vollständig) bestätigt, galt dies als Kontraindikation für eine BAT-Implantation.

Von den 345 in die Studie aufgenommenen Patienten konnte für 225 (65,2 %) eine sekundäre arterielle Hypertonie ausgeschlossen werden bzw. waren keine Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorhanden und wurden im weiteren Behandlungsverlauf, soweit bekannt, nicht berücksichtigt. Für diese 225 Patienten war im weiteren Verlauf eine Anpassung und Optimierung der antihypertensiven Medikation erfolgt, wobei für acht Patienten keine Verlaufsdaten vorlagen. Unter optimierter antihypertensiver Medikation ließ sich in 168 Fällen (48,7 % Anteil an der Gesamtzahl der Patienten) eine ausreichende

Blutdruckkontrolle entsprechend den individuellen Zielblutdruckwerten der Patienten erreichen.

Den nach ausführlicher Evaluation und Therapieoptimierung übrigen 37 Patienten ohne ausreichende Blutdruckkontrolle wurde die Evaluation einer BAT angeboten. Hierzu kamen zusätzlich 22 Patienten mit einer bereits bestätigten sekundären arteriellen Hypertonie, bei denen eine kausale Therapie, bezogen auf die für die Blutdruckerhöhung ursächliche Erkrankung, keine ausreichende Blutdruckkontrolle erbracht hatte. In der überwiegenden Zahl waren dies Patienten mit Schlafapnoesyndrom, welche sich nonadhärent bezüglich einer Maskenbeatmungstherapie gezeigt hatten bzw. diese nicht tolerierten.

Bezogen auf die vollständige Studienpopulation von 345 Patienten wurde also in 59 (17,1 %) Fällen die Indikation zur Evaluation einer BAT gestellt.

Bei einem Patienten konnte keine Implantation aufgrund relevanter Stenosen der Arteriae carotes erfolgen. Neun Patienten lehnten eine BAT-Implantation ab.

Tatsächlich begonnen wurden bis zum Ende des Observationszeitraumes (31.12.2019) 27 BAT mit Implantation des Devices. Dies entsprach einem Anteil von 7,8 % an der gesamten Studienpopulation von 345 Patienten.

Bei 22 Patienten war die BAT mit Ende des Observationszeitraumes noch nicht begonnen worden bzw. die Deviceimplantation noch nicht erfolgt, oder es fehlten die notwendigen Informationen im verfügbaren Datenmaterial.

3.5 Vergleich zwischen Patientengruppen

Zuletzt wurde untersucht, ob hinsichtlich definierter Faktoren und Untersuchungsbefunde ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Patientengruppen, denen eine BAT-Evaluation empfohlen wurde und denen, denen diese nicht empfohlen wurde bzw. bei denen bereits zuvor eine Kontrolle der Blutdruckwerte im Sinne eines Erreichens des individuellen Therapieziels erreicht worden war, vorlag. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Patienten, denen eine BAT-Evaluation empfohlen wurde, waren signifikant häufiger männlich (67,8 vs. 43,3 % (p=0,0063)) und hatten einen höheren BMI-Wert (31,8 ±5,8 kg/m² vs. 30,0 ±5,7 kg/m² (p=0,0436)). Darüber hinaus zeigten sich in dieser Gruppe signifikant höhere systolische Praxisblutdruckwerte (168,7 ±24,7 vs. 147,7 ±24,1 mmHg (p=<0,0001)) sowie systolische Werte in der 24-Stunden-Blutdruckmessung (155,0 ±14,6 vs. 144,4 ±16,8 mmHg (p=0,0031)). Die durchschnittliche Anzahl der eingenommenen antihypertensiven Medikamente war ebenfalls signifikant größer (5,8 ±1,3 vs. 4,4 ±1,4 (p=<0,0001)).

Eine chronische Nierenerkrankung lag in der Gruppe der Patienten, denen eine BAT-Evaluation empfohlen wurde, signifikant häufiger vor (59,3 vs. 43,9 % (p=0,0083)). Ebenfalls häufiger waren eine Hyperlipoproteinämie (79,7 vs. 53 % (p<0,0001)), eine

periphere arterielle Verschlusskrankheit (13,6 vs. 4,6 % (p=0,0004)) und Hirninfarkte (11,9 vs. 5,9 (p=0,0289)).

Hinsichtlich der Faktoren Alter, diastolischem Praxisblutdruck, diastolischem Wert der 24-Stunden-Blutdruckmessung, Vorliegen einer Herzinsuffizienz, Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung oder einer positiven Raucheranamnese zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 10 Vergleich zwischen den Patientengruppen denen eine BAT-Evaluation empfohlen wurde und denen diese nicht empfohlen wurde bzw. eine Kontrolle der Blutdruckwerte durch andere Maßnahmen gelang.

	BAT nicht empfohlen n=286 (82,9 %)	**BAT empfohlen** n=59 (17,1 %)	**p-Wert**
Männlich/weiblich (Anzahl)	138/148	40/19	0,0063*
Alter (Jahre)	62,1 ±13,9	62,9 ±10.6	0,1707
BMI (kg/m²)	30,0 ±5,7	31,8 ±5.8	0,0436*
Praxisblutdruck systolisch (mmHg)	147,7 ±24,1	168,7 ±24,7	<0,0001*
Praxisblutdruck diastolisch (mmHg)	84,3 ±16,1	87,4 ±18,6	0,3687
24h-RR systolisch (mmHg)	144,4 ±16,8	155,0 ±14,6	0,0031*
24h-RR diastolisch (mmHg)	81,7 ±12,9	80,8 ±11,9	0,7714
Anzahl antihypertensiv wirksame Medikamente	4,4 ±1,4	5,8 ±1,3	<0,0001*
Chronische Niereninsuffizienz	116 (43,8)	35 (59,3)	0,0083*
Hyperlipoproteinämie	136 (53,0)	47 (79,7)	<0,0001*
Diabetes mellitus	78 (32,5)	34 (57,6)	<0,0001*
Herzinsuffizienz	35 (12,5)	8 (13,6)	0,7809
Koronare Herzkrankheit	49 (18,8)	16 (27,1)	0,0747
Periphere arterielle Verschluß-krankheit	8 (4,6)	8 (13,6)	0,0004*
Hirninfarkt	13 (5,9)	7 (11,9)	0,0289*
Positive Raucheranamnese	42 (15,1)	10 (16,9)	0,6594

Werte sind Mittelwert ± Standardabweichung, n=Anzahl der Pateinten. In Klammern ist der: Anteil der Patienten an der Gesamtzahl der Patienten in Prozent angegeben. Mit * markiert sind statistisch signifikante Ergebnisse. Signifikanz wurde angenommen ab einem p-Wert <0,05.

Bei den implantierten Aggregaten handelt es sich um das Gerät der ersten Generation, BAROSTIM Rheos™, und das der zweiten Generation, BAROSTIM NEO™, der Firma CVRx. Inc. (Minneapolis, USA). Das Aggregat wurde nach operativem Standard in einer infraklavikulären Tasche platziert, die durch das Aggregat versorgte Elektrode oder Elektroden auf die Karotisgabel einseitig oder beidseitig aufgenäht und Aggregat und Elektroden mittels des Verbindungsdrahtes unter der Haut verbunden. Nach circa vier Wochen wurde der Barorezeptorstimulator aktiviert und in initial vierwöchigen Abständen adjustiert.

3.6 Algorithmus & Verlauf Behandlung der Patienten

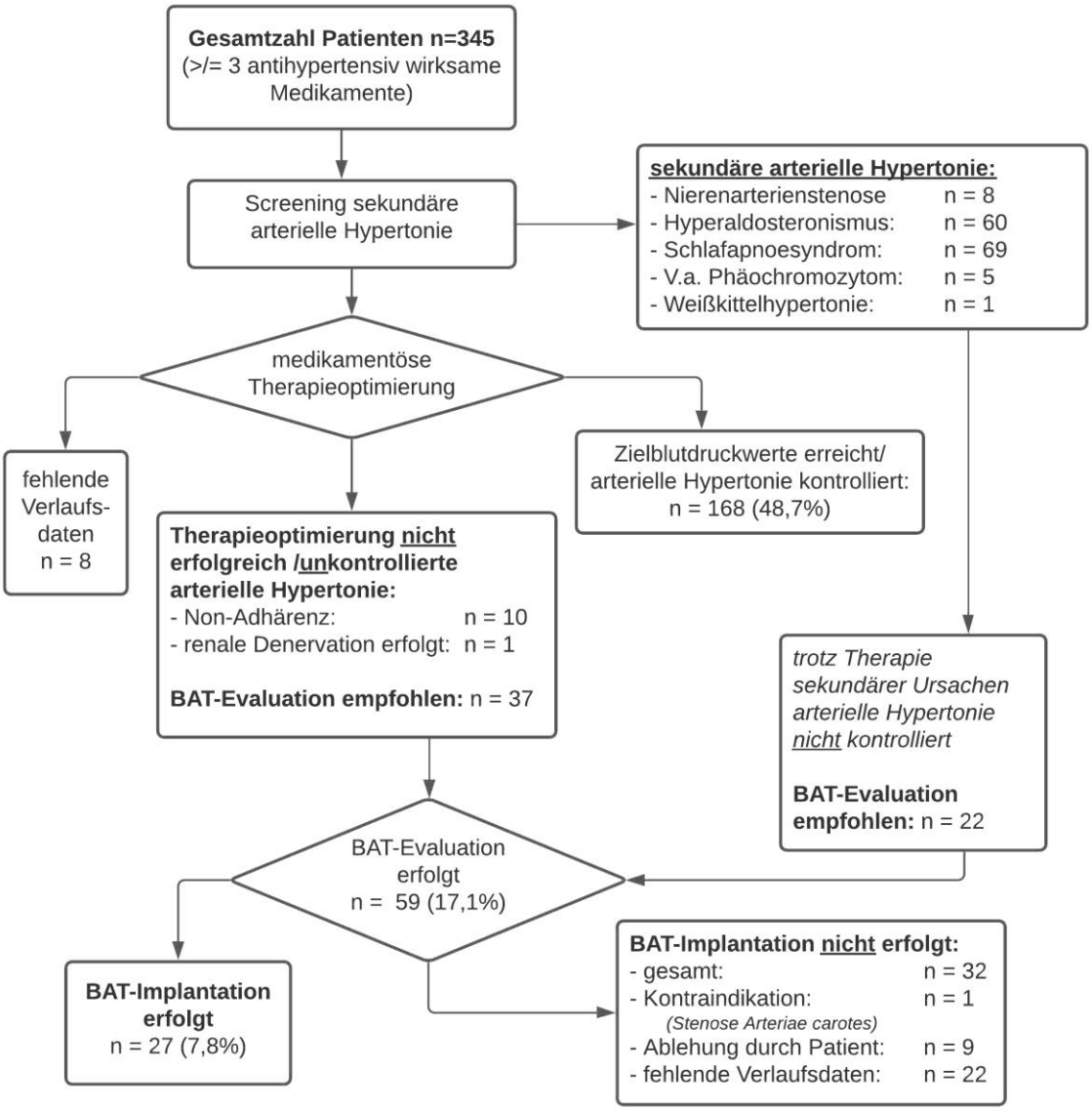

Abbildung 4 Übersicht über den Aufbau der Studie und Verlauf der Behandlung der Patienten. Dargestellt sind bei Nachweis einer sekundären arteriellen Hypertonie die verschiedenen ursächlichen Erkrankungen. Ließ sich nach einer Optimierung der medikamentösen Therapie keine Kontrolle der Blutdruckwerte erreichen, wurde nach Ausschluss von Kontraindikationen eine BAT-Evaluation empfohlen bzw. ist bei Einverständnis des Patienten die Implantation erfolgt.

4 Diskussion

4.1 Diskussion Einleitung

Die arterielle Hypertonie stellt eine der weltweit häufigsten Krankheiten dar und ihre Inzidenz ist insbesondere in den sogenannten Industrie-, aber auch in den aufstrebenden Entwicklungsländern weiterhin hoch. Und obwohl die Raten der durch eine entsprechende Therapie erzielte Blutdruckkontrolle erfreulicherweise ebenfalls zunehmen, nimmt mit der absolut steigenden Zahl der Weltbevölkerung auch die absolute Zahl der Patienten zu, die an einer resistenten arterielle Hypertonie erkrankt sind (Rahimi et al. 2015; Zhou et al. 2017). Diese steigende Zahl von Patienten benötigt alternative, interventionelle Therapieverfahren der Blutdrucksenkung und unter diesen ist die Barorezeptoraktivierungstherapie die gegenwärtig am besten untersuchte und mit nachgewiesenen Therapieerfolgen bestätigte Methode.

Die vorliegende Studie weist einige Schwachpunkte auf. Als monozentrische Arbeit besteht einerseits eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Daten durch lokoregionäre Besonderheiten, andererseits ist die Zahl der in die Studie aufgenommenen Patienten für diese Fragestellung vergleichsweise groß. Zudem erfolgte die Evaluation an einem tertiären Bluthochdruckzentrum mit ausgewiesener Expertise für die BAT und einer großen Zahl von Patienten, welche mit dieser speziellen, interventionellen Therapie durch dieses betreut werden. Das retrospektive Design schränkt wiederum die Qualität der Daten aufgrund der teilweise mangelnden Verfügbarkeit und fehlender Folgedaten ein.

Jedoch stellt diese Arbeit hierdurch ein klinisch real existierendes Szenario dar und bildet somit die tatsächliche medizinische Versorgung von Patienten mit einer sehr häufigen und mit einer hohen kardiovaskulären Mortalität vergesellschafteten Erkrankung ab.

Basierend auf diesen Erkenntnissen kann in der Zukunft gezielt ein Behandlungs- und Evaluationsalgorithmus erarbeitet werden, der die medizinische Versorgung von Patienten mit vermeintlicher oder bestätigter resistenter arterieller Hypertonie verbessern kann, bzw. wurde die dringenden Notwendigkeit bestätigt, diese vor der Einleitung einer interventionellen Bluthochdrucktherapie strukturiert durchzuführen.

4.2 Diskussion von Material und Methoden

4.2.1 Vergleich des Patientenkollektivs mit anderen Studien zur Barorezeptoraktivierungstherapie oder resistenter arterieller Hypertonie

In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, die an einer arteriellen Hypertonie erkrankt waren und mit drei oder mehr antihypertensiv wirksamen Medikamenten behandelt wurden. Dabei wurde nicht unterschieden, um welche Medikamente es sich handelte. Nicht alle in

die Studie aufgenommenen Patienten erfüllten somit die formalen Kriterien einer resistenten arteriellen Hypertonie. Beispielsweise waren 63 Patienten zuvor nicht mit einem Diuretikum behandelt worden und ein strukturierter Ausschluss einer sekundären arteriellen Hypertonie war bei nahezu keinem der Patienten im Vorfeld erfolgt. Dennoch sind diese Daten insofern von großer Relevanz, da sie als „schwer therapierbar“ die reale Versorgungslage von Patienten mit arterieller Hypertonie darstellen und in vielen Fällen keine leitliniengerechte Bluthochdrucktherapie im Vorfeld erfolgt war. Insofern wurde bewusst eine Abweichung von den formalen Kriterien der resistenten arteriellen Hypertonie gewählt, da andernfalls die Daten einer großen Gruppe von Patienten, welche de facto an einer nicht adäquat therapierten arteriellen Hypertonie litten und im klinischen Alltag in der Hochdruckambulanz der UMG gleichwertig zu Patienten mit bestätigter resistenter arterieller Hypertonie behandelt wurden, nicht in die Studie aufgenommen worden wären.

Die durchschnittlichen systolischen und diastolischen, in der Praxis gemessenen, Blutdruckwerte waren mit 151 mmHg bzw. 84,5 mmHg deutlich niedriger als in einer vergleichbaren Studie von Verloop et al. (2013), in welcher nach einer ähnlichen, strukturierten Diagnostik die Eignung zur Durchführung einer renalen Denervation geprüft wurde. Die in der Studie der Kollegen durchschnittlich deutlich höheren Blutdruckwerte (182 mmHg systolisch und 100 mmHg diastolisch) sind zu erklären durch den in dieser Studie, durch die Einschlusskriterien definierten, notwendigen Mindestblutdruck von 160 mmHg systolisch um in die Evaluation aufgenommen zu werden.

4.2.2 Vergleich von Komorbiditäten

Eine vergleichbare Häufigkeit des Auftretens von Komorbiditäten zeigte sich hinsichtlich einer Hyperlipoproteinämie (53,3 % im Vergleich zu 55% in der Studie von Verloop et. al (2013)), einer koronaren Herzerkrankung (18,8 % gegenüber 19 %) und zudem war der durchschnittliche BMI-Wert ebenfalls vergleichbar hoch (30,3 kg/m^2 gegenüber 28,8 kg/m^2).

Patienten mit einem Diabetes mellitus waren deutlich häufiger vertreten (32,5 % gegenüber 18 %), wohingegen eine deutlich geringere Rate hinsichtlich eines vorhergehenden Hirninfarktes (5,8 % gegenüber 12 %) und einer pAVK (4,6 % gegenüber 23 %) gemessen wurde.

Ein Grund hierfür könnte die vorhergehende Selektion der Probanden gewesen sein, da in der genannten Studie Patienten mit „schwerwiegenden Komorbiditäten“, die Definition lag im Ermessen des Untersuchers, einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer eGFR unter 30 ml/kg/1,73m^2 und einer bereits im Vorfeld bekannten, sekundären arteriellen Hypertonie ausgeschlossen worden waren.

Hierfür spricht, dass in einer multizentrischen Kohorte in der Studie von Persu et al. (2014), in der ebenfalls die Eignung von Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie hinsichtlich der Durchführung einer renalen Denervation überprüft worden war, sich im Vergleich zu

den vorliegenden Daten ähnliche Häufigkeiten bezüglich einer koronaren Herzkrankheit sowie des BMI-Wertes zeigten, die relativen Unterschiede bezogen auf die Rate eines vorhergehenden Hirninfarktes (5,8 % gegenüber 9,6 % in der Studie von Persu et. al) einer pAVK (4,6 % gegenüber 12,5 %) und eines Diabetes mellitus (32,5 % gegenüber 27,5 %) sich jedoch im direkten Vergleich nivellierten.

Da in der vorliegenden Studie die Selektion der Patienten ausschließlich über die Zahl der verordneten, antihypertensiv wirksamen Medikamente betrieben wurde, wird ein breiteres Spektrum der real behandlungsbedürftigen Patienten abgebildet und dies führt zu abweichenden Charakteristika gegenüber denen von Patienten in vergleichbaren Kohortenstudien mit einer differenzierten Selektion.

Die große Stärke der vorliegenden Studie liegt in der Abbildung eines sehr großen, realen Patientenkollektivs aus der klinischen Routineversorgung eines Bluthochdruckzentrums.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Anteil von Patienten mit sekundärer arterieller Hypertonie

In der vorliegenden Studie wurde bei 120 Patienten mit schwer einstellbarer arterieller Hypertonie und damit 34,8 % der Fälle eine sekundäre arterielle Hypertonie diagnostiziert. Es muss diesbezüglich berücksichtigt werden, dass nicht bei allen 345 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, ein entsprechendes Screening erfolgt ist, so dass der Anteil jeweils immer an der Zahl der Patienten, bei denen die entsprechende Diagnostik erfolgt ist, angeben wird, um eine Vergleichbarkeit zu anderen entsprechenden Studien zu ermöglichen.

In einer vergleichbaren Arbeit von Florczak et al. (2013), welche bei 204 Patienten mit einer bestätigten, resistenten arteriellen Hypertonie eine Evaluation hinsichtlich des Vorliegens einer sekundären arteriellen Hypertonie durchführten, konnte bei einem summierten Anteil von 24 % der Patienten ein primärer Hyperaldosteronismus, eine Nierenarterienstenose, ein Hypercortisolismus und andere Ursachen einer sekundären arteriellen Hypertonie nachgewiesen werden. Der kombinierte Anteil der Patienten, bei denen in der vorliegenden Studie eine dieser Erkrankungen nachgewiesen werden konnte, lag bei 21,4 % an der Gesamtkohorte. Hinsichtlich einer Nierenarterienstenose zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein Auftreten in 5,2 % der Fälle gegenüber 5,4 % in der Studie von Florczak et. al und ein nachgewiesener primärer Hyperaldosteronismus in 24,2 % der Fälle gegenüber 15,7 %. Es wurde kein Fall eines Hypercortisolismus diagnostiziert gegenüber 1% der Fälle in der Studie der Kollegen. Bei einem Anteil von 2,1 % der Patienten in der vorliegenden Studie bestand der V. a. ein Phäochromozytom, ohne das Informationen über den Ausschluss oder die Bestätigung dieses Verdachtes vorlagen gegenüber 1,9 % der Fälle mit nachgewiesenen, anderen Ursachen einer sekundären arteriellen Hypertonie in der Arbeit von Florczak et. al.

Auffällig war im direkten Vergleich eine deutlich niedrigere Rate von Schlafapnoesyndromen in der vorliegenden Studie mit 28 % der Fälle gegenüber 72,1 %.

Jedoch waren die in der vorliegenden Studie erhobenen Werte bezüglich des Auftretens sekundärer Ursachen bei Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie innerhalb der erwartbaren Häufigkeiten aus einer Studie von Rimoldi et al. (2014) und demgegenüber zeigte sich auch hier die Rate des Auftretens eines Schlafapnoesyndroms in der vorliegenden Studie in 28 % der Fälle gegenüber >30 % vergleichbar.

Hinsichtlich der Patienten mit einer sekundären arteriellen Hypertonie ist zu berücksichtigen, dass die Evaluation und das Screening auf diese Erkrankungen in der dokumentierten Patientengruppe in nur wenigen Fällen standardisiert durchgeführt worden ist. Beispielsweise wurden bereits im Vorfeld vorliegende Erkrankungen, die einer sekundären arteriellen Hypertonie zu Grunde liegen, als anamnestisch bekannt angegeben, wurden diese nicht in allen Fällen erneut überprüft. War anamnestisch bereits eine sekundäre arterielle Hypertonie durch zuvor behandelnde Fachärzte ausgeschlossen worden, war dies ebenfalls nicht in allen Fällen überprüft worden, auch wenn hierzu in seltenen Fällen keine Dokumentation vorlag. In wiederum einigen anderen Fällen konnte die durchgeführte strukturierte Evaluation des tertiären Bluthochdruckzentrums der UMG auch nach anamnestisch bereits zuvor ausgeschlossener sekundärer arterieller Hypertonie noch einige Fälle einer sekundären arteriellen Hypertonie diagnostizieren. Diese Informationen wurden für diese Studie jedoch nicht strukturiert erfasst, so dass die Aussagekraft zur realen Häufigkeit dieser Erkrankungen eingeschränkt ist, auch wenn wie beschrieben in ähnlichen Studien zu dieser Fragestellung und dieser Gruppe von Patienten vergleichbare Ergebnisse erarbeitet wurden.

4.3.2 Adhärenz- und Nonadhärenzraten

Die Therapieadhärenz in der Bluthochdrucktherapie ist ein Thema von großer Relevanz für die Patientenversorgung. Es ist hinlänglich bekannt, dass höhere Adhärenzraten mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos vergesellschaftete sind (Corrao et al. 2011; Mazzaglia et al. 2009). Dabei ist die Art der Erhebung der Adhärenz bzw. Nonadhärenz ebenfalls von Bedeutung. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine Befragungen von Patienten oder eine Evaluation mittels Fragebögen höhere Adhärenzraten ergeben als der Nachweis mittels chemischer oder physikalischer Testverfahren, was für real höhere Nonadhärenzraten spricht und entsprechend eine gewisse Unaufrichtigkeit der Patienten in Erhebungen durch Verfahren der Selbstauskunft suggeriert (Durand et al. 2017). In aktuellen Studien zur Evaluation der Indikation von interventionellen Bluthochdrucktherapieverfahren wird in der Regel ein chemisches oder physikalisches Testverfahren bevorzugt und diese werden auch in den Empfehlungen der Konsensuskonferenz zur BAT aus dem Jahr 2017 (Koziolek et al. 2017) gefordert. Zu berücksichtigen ist dabei auch, dass eine solcher physikochemischer Nachweis nur dichotom als nachweisbar bzw. nicht-nachweisbar beurteilbar ist und damit auch keine exakte Aussage zur Adhärenz erlaubt.

In der vorliegenden Studienkohorte wurde bei 77 Patienten eine Adhärenzanalyse mittels massenspektrometrischer Untersuchungen von Urinproben durchgeführt. Mit 76,6 % zeigte sich eine relativ hohe Adhärenzrate, verglichen mit den Ergebnissen einer Studie von de Jager et al. (2018), welche in einer jedoch retrospektiven Analyse einen massenspektrometrischen Medikamentennachweis aus asservierten Urinproben von Patienten, die einer renalen Denervation zugeführt worden waren, durchführten, und hier eine Nonadhärenzrate von 68 % , also nur 32 % Adhärenz, nachweisen konnten.

In der vorliegenden Studie konnte bei 18 Patienten eine Nonadhärenz nachgewiesen werden, ein Anteil von 23,4 % an den 77 Patienten, bei denen diese Untersuchung durchgeführt wurde, zehn (13 %) Patienten waren hiervon partiell und acht (10,4 %) Patienten vollständig nonadhärent. Diese Werte sind gut vergleichbar mit den Ergebnissen einer Studie von Patel et al. (2016), welche im Rahmen einer strukturierten Evaluation der Eignung zur Durchführung einer renalen Denervation prospektiv einen Medikamentennachweis mittels Massenspektrometrie bei 24 Patienten durchführten und eine Nonadhärenzrate von 23,5 % nachweisen konnten.

Es muss jedoch bemerkt werden, dass die Vergleichbarkeit der Adhärenzraten zu anderen Studien einerseits durch die Verwendung methodisch unterschiedlicher Nachweisverfahren und andererseits durch die uneinheitliche Definition einer Nonadhärenz oder Adhärenz, also ab welchem Anteil von verordneten und nachgewiesenen antihypertensiv wirksamen Medikamenten eine formale Adhärenz oder Nonadhärenz bescheinigt wurde, eingeschränkt ist, wie auch bereits Durand et al. (2017) bemerkten. Zudem wurden die in der vorliegenden Studie dokumentierten Adhärenztestungen nicht in allen Fällen im Rahmen eines strukturierten Behandlungs- bzw. Diagnostikpfades, sondern in einigen Fällen beispielweise zu einem eher willkürlichen Zeitpunkt oder sogar nach begonnener BAT durchgeführt.

Auch ist die Untersuchungsmethodik mittels massenspektrometrischer Untersuchung des Urins insofern eingeschränkt, als dass nicht alle antihypertensiv wirksamen Medikamente methodisch nachweisbar waren, so dass die reale Häufigkeit der Adhärenz und Nonadhärenz der Patienten in der vorliegenden Studie abweichen kann. Darüber hinaus waren bei Patienten, die bereits zuvor auf eine Frage hin, eine Nonadhärenz zugaben, keine chemische Analyse durchgeführt worden.

4.3.3 Erfolgreiche Therapieoptimierungen

Die zahlenmäßig am häufigsten therapeutisch erfolgreiche Intervention, im Sinne eines anschließenden Erreichens der individuellen Zielblutdruckwerte, war eine strukturierte Anpassung und Optimierung der medikamentösen Therapie. In der vorliegenden Studie gelang dies bei 168 Patienten. Dies entsprach einem Anteil von 48,7 % an der Gesamtpopulation von 345 Patienten. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Persu et al. (2014) in der bereits erwähnten Arbeit zur Evaluation der Eignung von Patienten zur Durchführung einer renalen Denervation, welche eine ähnliche, strukturierte Diagnostik und

therapeutische Interventionen, inklusive einem Screening auf sekundäre Ursachen einer arteriellen Hypertonie und einer Anpassung der medikamentösen Therapie vorsah. Hier gelang durch eine Optimierung der antihypertensiven Medikation bei 46,9 % der Patienten eine adäquate Blutdruckkontrolle.

Mit 120 nachgewiesenen Fällen einer sekundären arteriellen Hypertonie war in der vorliegenden Studie dies der zweithäufigste Grund für den Ausschluss von der interventionellen Bluthochdrucktherapie, der BAT, wobei aus dieser Gruppe noch 22 Patienten nach erfolgter Therapie der sekundären Bluthochdruckursache bei Nichterreichen der Zielblutdruckwerte eine BAT-Evaluation empfohlen wurde. Dennoch war mit dieser Zahl von 98 Patienten der Anteil an der Gesamtpopulation mit 28,4 % deutlich höher, als der in der Studie von Persu et al. (2014) von 11,1 %. Ein Grund hierfür ist, dass in der Studie der Kollegen, Patienten, bei denen eine sekundäre arterielle Hypertonie bereits zuvor bekannt war, von der Rekrutierung ausgeschlossen wurden.

Eine inadäquate Therapieadhärenz war in beiden Studien ein relevanter Faktor bezüglich des Ausschlusses von einer interventionellen Bluthochdrucktherapie, ohne dass durch die beschriebenen Einschränkungen in der vorliegenden Studie und in der Analyse unterschiedlicher Studien mit methodisch verschiedenartigen Adhärenzmessungen von Persu et. al. eine direkte Vergleichbarkeit gegeben ist.

Da die genannte Studie die Eignung hinsichtlich einer renalen Denervation überprüfte, ist die dort auffällig hohe Rate von Kontraindikationen aufgrund anatomischer Gründe mit 17 % im Vergleich zu einem einzigen Fall in der vorliegenden, auf die unterschiedliche technische Modalität der Intervention zurückzuführen.

4.3.4 Empfehlung zur BAT-Evaluation

Insgesamt war in der vorliegenden Studie 59 Patienten der Beginn einer BAT empfohlen worden und nach Ausschluss von Kontraindikation und bei Einverständnis des Patienten erfolgte bei 27 Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes der Studie die BAT-Implantation. Dies entspricht einem Anteil der Patienten an der Gesamtpopulation von 7,8 %.

Von 22 Patienten, denen eine BAT empfohlen worden war, liegen keine Daten bezüglich des anschließenden Verlaufes vor. Dies macht einen recht großen Anteil an den 59 Patienten aus, die hierfür in der vorliegenden Studie in Frage kamen, und somit ist die Aussagekraft hinsichtlich struktureller Kontraindikationen, wie zum Beispiel Stenosen der Arteriae carotes, die in dieser Studie in einem Fall zu einem Ausschluss von einer BAT führten, und des Ausmaßes der Bereitschaft der Patienten, ihr Einverständnis zu einer interventionellen Bluthochdrucktherapie zu geben, eingeschränkt.

Ursache für das Fehlen der weiteren Daten dieser Gruppe von Patienten ist die Notwendigkeit einer strukturierten Evaluation vor Einleitung einer BAT und die zeitliche

Latenz, nach der beispielsweise eine Anpassung der medikamentösen Therapie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit beurteilt werden kann, und wenn somit der Zeitpunkt der Zulassung zu einer BAT-Evaluation kurz vor Ende des Beobachtungszeitraumes lag, in diesen Fällen sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keine Möglichkeit der weiteren Nachverfolgung ergab. Zudem stieg die Zahl der Patienten, die mit einer inadäquaten Bluthochdruckkontrolle an der UMG vorgestellt wurden mit den Jahren an, so dass die größte Zahl von Fällen einer im Verlauf bestätigten, resistenten arteriellen Hypertonie erst in den späteren Jahres des Beobachtungszeitraumes auftrat.

Ein weiterer Grund hierfür ist, dass die erhobenen Daten aus dem Zeitraum zwischen 2012 und 2019 stammen und erst im Jahr 2017 durch die Konsensuskonferenz zur BAT (Quelle, Koziolek et. al.) ein strukturiertes Vorgehen ausdrücklich gefordert wird. Die geltende ESC-Leitlinie gibt hierzu nur Empfehlungen ab, entsprechende spezifische Untersuchungen werden bislang in der Routineversorgung nicht gefordert.

4.3.5 Vergleich der Patientengruppe „BAT-Evaluation empfohlen“ gegenüber der Patientengruppe „BAT-Implantation nicht indiziert“

In der Gruppe von Patienten denen eine BAT empfohlen wurde, waren Männer häufiger vertreten, der BMI war durchschnittlich größer, die systolischen Praxisblutdruckwerte waren signifikant höher und zudem nahmen die Patienten eine größere Zahl von antihypertensiv wirksamen Medikamenten ein. Diese Charakteristika sind äquivalent zu denen von Patienten, aus anderen Studien, bei denen eine renale Denervation als interventionelle Bluthochdrucktherapie durchgeführt wurde (Persu et al. 2014).

Diese Patienten waren gleichzeitig zudem signifikant häufiger erkrankt an einem Diabetes mellitus, einer chronischen Niereninsuffizienz, einer Hyperlipoproteinämie oder einer pAVK und hatten häufiger einen Hirninfarkt erlitten.

Damit zeigt sich das sehr hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Gruppe von Patienten und macht die Notwendigkeit einer strengen und erfolgreichen Bluthochdrucktherapie deutlich. Insbesondere die interventionellen Therapieverfahren sind für diese Patienten von besonderer Bedeutung, da eine optimierte medikamentöse Therapie in dieser Gruppe keine ausreichende Blutdruckkontrolle erzielt.

Für die BAT ist eine Wirksamkeit in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener resistenter und refraktärer arterieller Hypertonie belegt (Wallbach et al. 2016) und es gibt darüber hinaus Hinweise auf einen organoprotektiven Effekt der Methodik bei Patienten mit chronischer Nieren- und Herzinsuffizienz (Wallbach et al. 2018; Zile et al. 2020), auch wenn weitere Studien, insbesondere prospektive Interventionsstudien, um einen sicheren Nutzen in diesem Setting zu belegen, noch erforderlich sind.

4.3.6 Beurteilung

Die vorliegende Arbeit zeigt anschaulich die Notwendigkeit einer strukturierten und systematischen Diagnostik und Therapie bei einer für dieses Krankheitsbild vergleichsweise großen Kohorte von Patienten mit unkontrollierter arterieller Hypertonie in einem Setting der klinischen Versorgungsrealität im Vorfeld einer potentiell durchzuführenden, interventionellen Bluthochdrucktherapie. Trotz einiger Einschränkungen der Datenqualität und Nachteile durch das monozentrische und retrospektive Design sind die Ergebnisse sehr gut vergleichbar mit denen anderer, auch multizentrischer und prospektiver Studien. Von besonderer Bedeutung kann bemerkt werden, dass durch einen solchen Ansatz bei einer sehr großen Zahl von Patienten allein durch eine Optimierung der medikamentösen Therapie noch ein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden kann und zudem ein systematisches Screening für sekundäre Ursachen einer arteriellen Hypertonie bei allen Patienten mit schwer einstellbarer arterieller Hypertonie erfolgen sollte. Nach Ausschluss einer Nonadhärenz ist die BAT für dieses spezifizierte Patientenkollektiv eine klinisch erprobte und wirksame Therapieoption und sollte vor allem unter Berücksichtigung des deutlich höheren kardiovaskulären Risikos dieser Patienten angeboten werden.

Zukünftige Studien müssen klären, ob die in dieser Arbeit auffälligen Korrelationen zwischen einer Eignung für eine BAT, bzw. einer bestätigten resistenten und refraktären arteriellen Hypertonie, und dem häufigeren Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und einer chronischen Niereninsuffizienz nur Ausdruck und Folge der schlechteren Blutdruckkontrolle sind oder eine spezielle Sonderform der arteriellen Hypertonie darstellen.

Darüber hinaus sollten zukünftige Studien sich auch mit der Frage beschäftigen, durch welche Interventionen die Rate an Patienten, die sich bei gegebener Indikation für die Durchführung einer BAT entscheiden, erhöht werden kann, bedenkt man das persistierend sehr hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten und inwiefern ein potentieller, protektiver Effekt auf Erkrankungen wie zum Beispiel eine chronische Herz- oder Niereninsuffizienz sinnvoll therapeutisch genutzt werden kann.

5 Zusammenfassung

Für Patienten, die an einer arteriellen Hypertonie erkrankt sind, ist eine adäquate Therapie der erhöhten Blutdruckwerte von entscheidender Bedeutung hinsichtlich der Prognose und Mortalität der Erkrankung sowie der assoziierten oder Bluthochdruck-bedingten Folgeerkrankungen und Organschädigungen, wie ein Diabetes mellitus, eine hypertensive Kardiomyopathie, Nephropathie oder Vaskulopathie. Insbesondere Patienten, welche durch eine konventionelle Therapie mit wenigen antihypertensiv wirksamen Medikamenten keine ausreichende Blutdruckkontrolle erreichen, leiden an einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko. Kann eine resistente arterielle Hypertonie bestätigt werden, nach sicherem Ausschluss einer sekundären arteriellen Hypertonie und bringt eine weitere Eskalation der medikamentösen Therapie keinen Therapieerfolg, sollte eine strukturierte Evaluation des Einsatzes einer interventionellen Bluthochdrucktherapie erfolgen, inklusive einer Adhärenztestung. Unter den Verfahren der interventionellen Bluthochdrucktherapie stellt die BAT die bislang am besten evaluierte und mit evidentem Wirknachweis bestätigte Option dar, welche ebenfalls bereits in der klinischen Praxis erprobt ist.

In der vorliegenden Studie wurde eine Kohorte von 345 Patienten, welche sich mit einer vermuteten, schwer einstellbaren arteriellen Hypertonie in der Hochdrucksprechstunde der Universitätsmedizin Göttingen vorgestellt hatten, einer solchen, strukturierten Evaluation vor einer möglichen BAT unterzogen.

In dieser Kohorte konnte bei 120 Patienten eine sekundäre arterielle Hypertonie bestätigt werden und bei insgesamt 168 Patienten wurde eine adäquate Blutdruckkontrolle durch eine weitere Anpassung der medikamentösen Therapie erreicht. Bei einer eingeschränkten Patientenzahl wurde eine Adhärenztestung mittels eines massenspektrometrischen Nachweises der verordneten Medikamente im Urin durchgeführt. Letztlich konnte 59 Patienten eine BAT empfohlen werden und diese wurde bei bislang 27 Patienten nach Ausschluss von Kontraindikationen begonnen.

Diese Ergebnisse zeigten sich kongruent zu denen bereits durchgeführter Studien mit Patientengruppen mit resistenter arterieller Hypertonie, welche vor Einleitung eines anderen, interventionellen Bluthochdrucktherapieverfahrens, der renalen Denervation, einer strukturierten Evaluation und Therapieoptimierung unterzogen wurden.

In der ausgewählten Gruppe der Patienten, denen eine BAT empfohlen wurde, fielen signifikant höhere Blutdruckwerte und eine größere Anzahl von eingenommenen antihypertensiv wirksamen Medikamenten auf, zudem waren diese Patienten signifikant häufiger von anderen kardiovaskulären Erkrankungen betroffen. Dies verdeutlicht einerseits das sehr viel höhere kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko dieser Patienten und beschreibt andererseits mutmaßlich einen distinkten Phänotyp von Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie, die speziell einer interventionellen Bluthochdrucktherapie bedürfen und von dieser vorrangig profitieren.

6 Literaturverzeichnis

Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Müller-Ehmsen J, Schafer JE, et al. (2015): Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail 3, 487–496

Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA (2019): Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. Circ Res 124, 1061–1070

Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin P-H, Svetkey LP, et al. (2003): Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. JAMA 289, 2083–2093

Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD (2012): Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. J Am Soc Hypertens JASH 6, 152–158

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, et al. (2014): A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 370, 1393–1401

Bilgutay AM, Lillehei CW (1965): TREATMENT OF HYPERTENSION WITH AN IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICE. JAMA 191, 649–653

Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA (2011): 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 58, 765–773

Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, et al. (2017): Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet Lond Engl 389, 2226–2237

Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Konstantinidis D, Choi JW, et al. (2020): Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet Lond Engl 395, 1444–1451

Börgel J, Springer S, Ghafoor J, Arndt D, Duchna H-W, Barthel A, Werner S, Van Helden J, Hanefeld C, Neubauer H, et al. (2010): Unrecognized secondary causes of hypertension in patients with hypertensive urgency/emergency: prevalence and co-prevalence. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc 99, 499–506

Burchell AE, Lobo MD, Sulke N, Sobotka PA, Paton JFR (2014): Arteriovenous anastomosis: is this the way to control hypertension? Hypertens Dallas Tex 1979 64, 6–12

Calhoun DA, Grassi G (2017): True versus pseudoresistant hypertension. J Hypertens 35, 2367–2368

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, et al. (2003): The Seventh Report of the Joint National Committee on

Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 289, 2560–2572

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, et al. (2003): Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 24, 987–1003

Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G (2011): Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens 29, 610–618

de Jager RL, van Maarseveen EM, Bots ML, Blankestijn PJ, SYMPATHY investigators (2018): Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial. Br J Clin Pharmacol 84, 18–24

de Leeuw PW, Alnima T, Lovett E, Sica D, Bisognano J, Haller H, Kroon AA (2015): Bilateral or unilateral stimulation for baroreflex activation therapy. Hypertens Dallas Tex 1979 65, 187–192

de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA, DEBuT-HT and Rheos Trial Investigators (2017): Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up. Hypertens Dallas Tex 1979 69, 836–843

Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW, Molloy GJ (2017): Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. J Hypertens 35, 2346–2357

Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000) Lancet Lond Engl 355, 253–259

Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwiński P, Bieleń P, Klisiewicz A, Michałowska I, Warchoł E, Januszewicz M, Kała M, et al. (2013): Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. J Hum Hypertens 27, 678–685

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G (2000): Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 342, 145–153

Hoppe UC, Brandt M-C, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H (2012): Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. J Am Soc Hypertens JASH 6, 270–276

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J (2005): Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. The Lancet 365, 217–223

Koziolek M, Beige J, Wallbach M, Zenker D, Henning G, Halbach M, Mader N, Mahfoud F, Schlieper G, Schwenger V, et al. (2017): [Baroreceptor activation therapy for therapy-resistant

hypertension: indications and patient selection : Recommendations of the BAT consensus group 2017]. Internist 58, 1114–1123

Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD (2014): Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. Lancet Lond Engl 383, 622–629

Larochelle P, Tobe SW, Lacourcière Y (2014): β-Blockers in hypertension: studies and meta-analyses over the years. Can J Cardiol 30, S16-22

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration (2002): Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet Lond Engl 360, 1903–1913

Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, van der Giet M, Hoyer J, Furniss SS, Foran JP, et al. (2015): Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl 385, 1634–1641

Mancia G, Grassi G (2014): The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res 114, 1804–1814

Mancia G, Asmar R, Amodeo C, Mourad J-J, Taddei S, Gamba MAA, Chazova IE, Puig JG (2015): Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. J Hypertens 33, 401–411

Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG (2009): Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation 120, 1598–1605

Narkiewicz K, Ratcliffe LEK, Hart EC, Briant LJB, Chrostowska M, Wolf J, Szyndler A, Hering D, Abdala AP, Manghat N, et al. (2016): Unilateral Carotid Body Resection in Resistant Hypertension: A Safety and Feasibility Trial. JACC Basic Transl Sci 1, 313–324

Neuhauser H, Thamm M, Ellert U (2013): [Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56, 795–801

O'Callaghan EL, McBryde FD, Burchell AE, Ratcliffe LEK, Nicolae L, Gillbe I, Carr D, Hart EC, Nightingale AK, Patel NK, Paton JFR (2014): Deep brain stimulation for the treatment of resistant hypertension. Curr Hypertens Rep 16, 493

Patel NK, Javed S, Khan S, Papouchado M, Malizia AL, Pickering AE, Paton JFR (2011): Deep brain stimulation relieves refractory hypertension. Neurology 76, 405–407

Patel P, Gupta PKC, White CMJ, Stanley AG, Williams B, Tomaszewski M (2016): Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation. J Hum Hypertens 30, 368–373

Paton JFR, Sobotka PA, Fudim M, Engelman ZJ, Engleman ZJ, Hart ECJ, McBryde FD, Abdala AP, Marina N, Gourine AV, et al. (2013): The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. Hypertens Dallas Tex 1979 61, 5–13

Pereira EAC, Wang S, Paterson DJ, Stein JF, Aziz TZ, Green AL (2010): Sustained reduction of hypertension by deep brain stimulation. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas 17, 124–127

Persu A, Jin Y, Baelen M, Vink E, Verloop WL, Schmidt B, Blicher MK, Severino F, Wuerzner G, Taylor A, et al. (2014): Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. Hypertens Dallas Tex 1979 63, 1319–1325

PROGRESS Collaborative Group (2001): Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet Lond Engl 358, 1033–1041

Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S (2015): The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. Circ Res 116, 925–936

Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH (2014): Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J 35, 1245–1254

Schäfer A-K, Kuczera T, Wurm-Kuczera R, Müller D, Born E, Lipphardt M, Plüss M, Wallbach M, Koziolek M (2021): Eligibility for Baroreflex Activation Therapy and medication adherence in patients with apparently resistant hypertension. J Clin Hypertens Greenwich Conn 23, 1363–1371

Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJM, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S, et al. (2010): Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. J Am Coll Cardiol 56, 1254–1258

Siddiqui M, Calhoun D (2017): Refractory versus resistant hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 26, 14–19

Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M (2010): Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl 376, 1903–1909

Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, Vonken E-J, Rookmaaker MB, Bots ML, Doevendans PA, Blankestijn PJ, Spiering W (2013): Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. J Hypertens 31, 1662–1668

Wallbach M, Koziolek MJ (2018): Therapieresistente und -refraktäre arterielle Hypertonie. Internist 59, 567–579

Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Hasenfuss G, Müller GA, Wachter R, Koziolek MJ (2014): Impact of baroreflex activation therapy on renal function--a pilot study. Am J Nephrol 40, 371–380

Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Lüders S, Böhning E, Müller GA, Wachter R, Koziolek MJ (2016): Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. Hypertens Dallas Tex 1979 67, 701–709

Wallbach M, Zürbig P, Dihazi H, Müller GA, Wachter R, Beige J, Koziolek MJ, Mischak H (2018): Kidney protective effects of baroreflex activation therapy in patients with resistant hypertension. J Clin Hypertens 20, 1519–1526

Wallbach M, Lach N, Stock J, Hiller H, Mavropoulou E, Chavanon M-L, Neurath H, Blaschke S, Lowin E, Herrmann-Lingen C, et al. (2019): Direct assessment of adherence and drug interactions in patients with hypertensive crisis-A cross-sectional study in the Emergency Department. J Clin Hypertens Greenwich Conn 21, 55–63

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, et al. (2018): 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertens Dallas Tex 1979 71, e13–e115

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al. (2018): 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 36, 1953–2041

Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, Paciorek CJ, Singh G, Hajifathalian K, Bennett JE, et al. (2017): Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. The Lancet 389, 37–55

Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, Abraham WT (2020): Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol 76, 1–13

Danksagung

Großer Dank gebührt zu allererst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Michael Koziolek, für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit sowie seine ermutigende und ausgezeichnete fachliche Betreuung.

Frau Dr. med. Ann-Kathrin Schäfer gilt mein Dank für ihre Unterstützung und Beratung bei der Datenauswertung und statistischen Aufarbeitung sowie bei der Veröffentlichung der Ergebnisse.

Bei Herrn Dr. med. Bodo Sliwa, der mir den Zugang zu den spezifischen Patienteninformationen ermöglich hat, möchte ich mich ebenfalls bedanken.