

Resistente Hypertonie: was tun?

„Die sogenannte resistente Hypertonie ist nicht sehr häufig und die renale Denervierung ist keine Lösung“

M. Middeke

Hypertoniezentrum München, Hypertension Excellence Center of the European Society of Hypertension (ESH), München

Schlüsselwörter

resistente Hypertonie –
Inzidenz – Pharmako-
therapie

Key words

resistant hypertension –
incidence – pharmaco-
therapy

Resistente Hypertonie: was tun? „Die sogenannte resistente Hypertonie ist nicht sehr häufig und die renale Denervierung ist keine Lösung“

Die übliche Definition einer resistenten Hypertonie, das heißt keine Blutdrucknormalisierung (< 140/90 mmHg) unter drei verschiedenen Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums bei der Messung in der Praxis/Klinik ist völlig willkürlich und nicht mehr zeitgemäß. Die Bestimmung des Blutdrucks außerhalb der Praxis mittels ambulanter Langzeitmessung kann in einem hohen Prozentsatz eine Pseudoresistenz aufdecken. Eine mangelhafte Therapieadhärenz ist die häufigste Ursache bei unkontrollierter Hypertonie und sollte bei jedem Patienten so gut wie möglich überprüft werden. Die Basis einer optimalen antihypertensiven Pharmakotherapie ist eine fixe Dreifachkombination aus ARB plus Amlodipin plus Diuretikum in einer Tablette. Bei unzureichender Blutdruckeinstellung wird die zusätzliche Gabe von Nebivolol, Doxazosin oder Spironolacton einzeln oder bei Bedarf kombiniert empfohlen. Mit der renalen Denervierung konnte keine signifikante Blutdruckreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Scheineingriff in der HTN-3-Studie erreicht werden. Sie ist daher keine Option mehr für die breite Anwendung.

How to deal with resistant hypertension? “So-called resistant hypertension is not very often and renal denervation cannot solve the problem”

Treatment resistant hypertension is usually defined as blood pressure over 140/90 mmHg based on office measurement despite the use of three or more antihypertensive drugs, including a diuretic. This is a very conservative and arbitrary definition not taking into account the out-of-office blood pressure. Using 24-h ambulatory blood pressure pseudo-resistance can be ruled out in a high percentage of patients with uncon-

trolled hypertension in the office. Low adherence to antihypertensive medication must be considered in every patient with apparent resistant hypertension. It is the most common cause of poor blood pressure control and should be assessed as good as possible. Optimal pharmacotherapy comprises the use of fixed combinations to reduce the number of tablets and consider chronopharmacological aspects. If blood pressure cannot be controlled under antihypertensive fixed triple combination with one tablet containing an ARB plus amlodipin plus diuretic, the addition of nebivolol or/and doxazosin or/and spironolactone is recommended. Since renal denervation did not reduce blood pressure significantly as compared to a sham operated control group in HTN-3 study it is not likely that it can be an option for resolving the problem of so called resistant hypertension.

Einleitung

Seit der Einführung der renalen Denervierung (RDN) wird die sogenannte resistente Hypertonie strapaziert wie nie zuvor. Dabei wird die Diagnose oft sehr leichtfertig vergeben, um eben diese RDN zu propagieren. Die Motivation erscheint dabei eher pekuniär getrieben denn aus Sorge um eine optimale Blutdruckeinstellung. Hierfür spricht die sehr häufig unzureichende Charakterisierung der Hochdruckform und des tatsächlichen Schweregrades der Hypertonie mit den besten Messverfahren. Auch wird eine optimale und individuelle antihypertensive Medikation oft unzureichend durchgeführt. Es entspricht einer pharmakologischen Kapitulation bei drei Antihypertensiva ohne Blutdrucknormalisierung bei der Praxis-messung von einer resistenten Hypertonie zu sprechen. Dies gilt insbesondere, wenn

Herrn Prof. H.E. Blum,
Freiburg, anlässlich seines
70. Geburtstages
gewidmet.

Manuskript-Eingang:
4. Februar 2014

Manuskript-Annahme:
24. Februar 2014

die Therapieadhärenz nicht überprüft wurde. Die RDN hat in der ersten kontrollierten Studie bei resistenter Hypertonie (Simplicity HTN-3) versagt und ist damit keine Option mehr für die breite Anwendung.

Definitionen

Die übliche Definition einer resistenten Hypertonie, das heißt keine Blutdrucknormalisierung unter drei verschiedenen Antihypertensiva einschließlich eines Diuretikums, ist völlig willkürlich und nicht mehr zeitgemäß. Dies insbesondere, wenn der Blutdruck auf die konventionelle (schlechte) Messung in der Praxis/Klinik bezogen wird. Es darf bezweifelt werden, ob es überhaupt eine Resistenz im klassischen pharmakologischen Sinne gibt. Es gibt zwar Nonresponder für jede Substanzklasse der Antihypertensiva je nach Definition der Ansprechrate, aber keine Resistenz gegen alle Substanzklassen und erst recht nicht gegen sinnvolle Kombinationen in der richtigen Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt bzw. in den richtigen Zeitintervallen (Chronotherapie). Auch ein pharmakologischer Wirkungsverlust (Tachyphylaxie) ist bei den Antihypertensiva der ersten Wahl nicht vorhanden.

Der Begriff resistente Hypertonie wurde leichtfertig aus dem englischen Sprachgebrauch übernommen. Auch das Adjektiv therapierefraktär impliziert eine gewisse Resistenz. Man sollte besser von einer schwer einstellbaren Hypertonie sprechen. Bei diesem Begriff wird noch eine Spur von Bemühen impliziert und keine Kapitulation wie bei dem Begriff der Resistenz.

Epidemiologie

Wie häufig ist nun eine sogenannte resistente Hypertonie tatsächlich? Selbst wenn man die oben genannte Definition gelten lässt, ist sie selten! Die Prävalenzzahlen sind sehr unterschiedlich und sind nicht sehr informativ: Es handelt sich dabei in der Mehrzahl um eine punktuelle Betrachtung von häufig unzureichend charakterisierten und unzureichend behandelten Patienten in Querschnittsuntersuchungen.

Wie bedeutsam die optimale Blutdruckcharakterisierung mittels ambulanter Langzeitmessung (ABDM) ist, konnten de la Sierra und Mitarbeiter [6] in einer großen spanischen Studie 2012 zeigen: Es wurden 14.461 Patienten mit resistenter Hypertonie verglichen mit 13.436 Patienten, deren Blutdruck mit drei oder weniger Antihypertensiva kontrolliert war. Von den angeblich resistenten Hypertonikern hatten 40% (!) einen normalen Blutdruck in der ABDM! Andererseits waren 31% der angeblich kontrollierten Hypertoniker in der ABDM nicht im Normbereich (maskierte Hypertonie). Das zeigt einmal mehr, dass die alleinige Praxismessung für die korrekte Klassifizierung völlig unzureichend ist und eine Praxishypertonie bei resistenter Hypertonie sehr häufig ist. Die Patienten mit resistenter Hypertonie waren älter, übergewichtiger und hatten eine längere Hypertoniedauer sowie häufiger kardiale und renale Folgeschäden.

Interessanter und klinisch bedeutsamer als die Prävalenz ist die Betrachtung der Inzidenz, das heißt das Auftreten in einem bestimmten Behandlungszeitraum mit strukturierter Blutdruckmessung und -behandlung.

Die wohl umfangreichste Untersuchung zur Inzidenz einer resistenten Hypertonie ist von Daugherty und Mitarbeitern [5] aus 2012. Es wurde in einem sehr großen Kollektiv (N = 205.750) von Patienten mit inzidenter Hypertonie untersucht, wie viele Hypertoniker nach Behandlungsbeginn zwischen 2002 und 2006 eine resistente Hypertonie entwickelten. Dabei wurde die „klassische“ Definition zugrunde gelegt. Nur 1,9% der Patienten entwickelten eine resistente Hypertonie nach 1,5 Jahren im Median. Das sind 0,7 Fälle auf 100 Patientenjahre im Verlauf. Die Patienten mit resistenter Hypertonie waren häufiger männlich, älter und hatten häufiger einen Diabetes im Vergleich zu den Patienten ohne Resistenz. In einem Beobachtungszeitraum von 3,8 Jahren war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse mit 18% vs. 13,5% signifikant höher. Nach Adjustierung für Alter und klinische Charakteristika betrug die Hazard Ratio 1,47 für kardiovaskuläre Ereignisse.

Therapieadhärenz

Die beste Untersuchung zur Bedeutung der Therapieadhärenz bei resistenter Hypertonie wurde 2013 von den Frankfurter Nephrologen publiziert [13]: Von 367 Patienten, die wegen resistenter Hypertonie überwiesen wurden, hatten 250 tatsächlich eine kontrollierte Hypertonie (68%) und 9 eine Praxishypertonie. Von den verbliebenen 108 Patienten hatten 15 eine sekundäre Hochdruckform und weitere 17 konnten mit vier Antihypertensiva kontrolliert werden. Bei den verbliebenen 76 Patienten, die mit vier und mehr Substanzen noch nicht im Zielbereich waren, wurde die Medikamentenausscheidung im Urin getestet. Es konnte eine mangelhafte Therapieadhärenz bei 40 Patienten (53%) nachgewiesen werden. Bei 30% wurde eine komplette Nichtadhärenz gefunden und bei 70% eine inkomplette Form, das heißt es wurden weniger als 50% der verschriebenen Substanzen eingenommen. Die Verteilung der Nichtadhärenz war interessanterweise über alle Substanzen sehr ähnlich, wobei die Betablocker noch am besten abschnitten – möglicherweise weil die Betablocker im Gegensatz zu den anderen Substanzen üblicherweise nicht in fixen Kombinationen verordnet werden. Daher sieht die Adhärenz bzw. Nichtadhärenz bei Patienten mit Mehrfachkombinationen auch anders aus als bei Patienten unter Monotherapie oder Zweifachkombination, mit der besten Adhärenz üblicherweise für ACE-Hemmer und ARBs. Klinische Charakteristika waren nicht unterschiedlich zwischen adhärennten und nichtadhärennten Patienten. Weder Alter, Geschlecht, Komorbiditäten oder Lebensstil waren unterschiedlich. Aber beide Gruppen waren adipös (BMI > 30 kg/m²). Wenn die Patienten mit der Urinanalyse konfrontiert wurden, gaben 87,5% zu, ihre Medikation nicht regelmäßig eingenommen zu haben. Die Autoren folgern: *Eine geringe Adhärenz war die häufigste Ursache einer schlechten Blutdruckeinstellung und zweimal so häufig wie eine sekundäre Hypertonie bei Patienten mit resistenter Hypertonie. Eine komplette Adhärenz ist viel geringer als eine inkomplette Adhärenz. Eine Überprüfung der Adhärenz muss daher alle Medikamente einschließen. Eine toxikologische Urinuntersuchung ist sinnvoll zur Erfassung einer*

geringen Adhärenz als Ursache einer resistenten Hypertonie insbesondere bei Mehrfachmedikation.

Es erscheint berechtigt, diese Daten als einigermaßen repräsentativ für die Situation in Deutschland gelten zu lassen. Die Urinanalyse ist der Goldstandard zur Überprüfung der Therapieadhärenz. Die Kosten der Urinanalyse mittels Flüssigkeitschromatografie/Massenspektrometrie, wie sie hier zum Einsatz kam, betragen ca. 60 Euro. Angesichts der Kosten für invasive Verfahren wie renale Denervierung (ca. 4.000 Euro) oder Baroreflexstimulation (ca. 20.000 Euro) ist eine Urinanalyse billig und gerechtfertigt.

Die Therapieadhärenz klinisch zu überprüfen anhand der Medikamentenwirkung ist natürlich möglich, aber nicht immer spezifisch. Es sei denn, die Einnahme wird in der Praxis/Klinik kontrolliert. Am einfachsten ist die Wirkung der Betablockade an der Frequenzsenkung zu erkennen. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist indikativ, aber nicht beweisend. Das Gespräch mit dem Patienten und eine gute vertrauensvolle Beziehung sind natürlich förderlich.

Eine gemeinsame Entscheidungsfindung (shared decision making) sollte insbesondere bei der Behandlung von Hypertonikern angestrebt werden. Die antihypertensive Therapie ist meistens eine präventive Therapie und der Erfolg, das heißt die Vermeidung von Folgeschäden, liegt oft in weiter Ferne. Umso wichtiger ist die Darlegung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu einem Zeitpunkt, wenn noch keine Schäden und Beschwerden vorhanden sind. Manche Patienten sind der irrigen Meinung, dass eine Blutdrucknormalisierung nach einem gewissen Zeitraum unter Medikation einer Heilung entspricht und eine weitere Einnahme nicht erforderlich ist. Diese Aspekte sollten proaktiv angesprochen werden. Zur Einschätzung der Therapieadhärenz kann der Morisky-Fragebogen besonders hilfreich sein:

- Vergessen Sie manchmal, Ihre Medikamente einzunehmen? ja/nein
- Sind Sie manchmal sorglos beim Einnehmen der Medikamente? ja/nein
- Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente? ja/nein

Tab. 1. Ursachen der resistenten Hypertonie.

1. Pseudoresistenz
2. Mangelhafte Therapieadhärenz
3. Inadäquate Pharmakotherapie
4. Adipositas, Gewichtszunahme, Schlafapnoe-Syndrom
5. Flüssigkeitsüberladung (inadäquate diuretische Therapie, progressive Niereninsuffizienz, hoher Kochsalzkonsum)
6. Medikamenteninteraktion (Nicht steroidale Antirheumatika, Glukokortikoide, MAO-Hemmer, Amphetamine, Appetitzügler, Sympathikomimetika –auch als Nasentropfen, orale Kontrazeption, Immunsuppressiva, antiVEGF-Therapie u.a.)
7. Alkoholexzess, -entzug, Drogen, Kokain
8. Sekundäre Hochdruckform (renal, renovaskulär, endokrin)

- Wenn Sie sich manchmal nach der Einnahme der Medikamente schlechter fühlen, hören Sie dann damit auf? Ja/nein

Jedes „ja“ wird mit 1 bewertet. 3 und 4 Punkte zeigen eine geringe, 1 und 2 Punkte eine mittlere und 0 Punkte eine hohe Therapieadhärenz.

Die Morisky-Fragen sprechen die Hauptfaktoren der Therapieadhärenz an, wie Vergesslichkeit, Sorglosigkeit, Nebenwirkungen bzw. Angst vor Nebenwirkungen. Die Fragen können natürlich auch dem eigenen Sprachduktus angepasst werden.

Eine Kontrolle der Einnahme unter „Aufsicht“ in der Praxis oder Klinik kann im Einzelfall sinnvoll sein.

Ursachenfahndung

Zunächst ist zu überprüfen, ob tatsächlich eine unkontrollierte Hypertonie vorliegt, und mittels ABDM muss eine Pseudoresistenz ausgeschlossen werden. Wie oben beschrieben ist eine Praxishypertonie mit isolierter Blutdruckerhöhung während der Messung in der Praxis bei resistenter Hypertonie sehr häufig. Ist das ausgeschlossen, ist eine mangelhafte Therapieadhärenz die wahrscheinlichste Ursache. Viele weitere Aspekte müssen berücksichtigt werden (Tab. 1). In allen Studien zur resistenten Hypertonie ist das auffälligste Merkmal die Adipositas. Eine Gewichtszunahme kann bei einer zuvor gut eingestellten Hypertonie den Blutdruck wieder erhöhen. Das Schlafapnoe-Syndrom betrifft in der Mehrzahl übergewichtige Patienten. Eine inadäquate Pharmakotherapie betrifft besonders den Einsatz und die Auswahl der Diuretika unter Berücksichtigung

der Nierenfunktion und der Dosierung. Ein hoher Kochsalzkonsum und eine erhöhte Salzspeicherung betrifft insbesondere Patienten mit resistenter Hypertonie [14]. Neben Adipositas und Bewegungsmangel spielen andere Lebensstilfaktoren wie Alkohol- und Drogenmissbrauch eine Rolle. Multiple Medikamenteninteraktionen können zu einer kurzfristigen und vorübergehenden Blutdruckerhöhung führen oder dauerhaft die Blutdruckeinstellung erschweren. Zu berücksichtigen sind auch ein Abusus von vasokonstringierenden Nasentropfen, die Einnahme von Appetitzüglern u.a.m.

Eine sekundäre Hochdruckform sollte bei resistenter Hypertonie ausgeschlossen bzw. diagnostiziert werden. Ein primärer Hyperaldosteronismus ist in einem unselektionierten Hypertonikerkollektiv selten: Erhöhtes Aldosteron, niedriges Renin und ein erhöhter AR-Quotient wurden in einem großen deutschen Hypertonikerkollektiv nur in < 1,5% gefunden [11]. In kleinen selektiven Kollektiven mit resistenter Hypertonie kann der Prozentsatz deutlich höher liegen [7]. Die häufigste endokrine Störung, die in den letzten Jahren bei Hypertonikern gefunden wird, ist ein sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Vitamin D-Mangel. Als alleinige Hochdruckursache kommt diese Konstellation wohl nur selten in Betracht. Allerdings besteht eine enge Korrelation zwischen Vitamin D-Mangel, dem Parathormonspiegel und einer systolischen Blutdruckerhöhung [40], die über Jahre und Jahrzehnte wirksam werden kann. Es macht daher Sinn, insbesondere im Winter Vitamin D und Parathormon zu kontrollieren und eventuell individuell zu substituieren [16].

Pharmakotherapie (Tab. 2, 3)

Die Pharmakotherapie bei resistenter Hypertonie basiert auf den vier Hauptsubstanzen, die von allen Gesellschaften empfohlen werden. Die Basis ist eine fixe Dreifachkombination aus AT₁-Rezeptorblocker (ARB), Kalziumantagonist und Diuretikum. Hierfür stehen sinnvolle Kombinationspräparate in verschiedener Dosierung in Deutschland zur Verfügung (Tab. 2). Damit wird die Tablettenzahl minimiert und die Therapieadhärenz gefördert. Die Vereinfachung des Medikamentenschemas ist die

Tab. 2. Vorschlag eines antihypertensiven Stufenschemas für die Pharmakotherapie bei schwer einstellbarer Hypertonie.

1. Fixe Dreifachkombination (in Deutschland verfügbar)
Olmesartan 20 mg oder 40 mg/Valsartan 160 mg oder 320 mg plus Amlodipin 5 mg oder 10 mg plus Hydrochlorothiazid 12,5 mg oder 25 mg
Alternative: Fixe Zweifachkombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum (oder ARB und Diuretikum) plus Kalziumantagonist
2. Zusätzlich Betablockade (bevorzugt mit Nebivolol 2,5 – 10 mg) oder bei Kontraindikation gegen Betablockade ein α -Blocker (bevorzugt Doxazosin 1 – 4 mg) oder ein Aldosteronantagonist (Spironolacton oder Eplerenon initial 25 mg)
3. Fixe Dreifachkombination plus β - und α -Blockade
4. Fixe Dreifachkombination plus β - und α -Blockade plus Aldosteronantagonist

Tab. 3. Antihypertensiva, die nicht als Mittel der ersten Wahl gelten (Auswahl).

Alpha-1-Blocker Beispiele: Doxazosin , Bunazosin, Terazosin
Aldosteronantagonisten Beispiele: Spironolacton , Eplerenon
Renininhistor Aliskiren
Direkte Vasodilatoren Beispiele: Dihydralazin , Minoxidil
Antisymphotonika Beispiele: Clonidin , Moxonidin, Methyldopa

effektivste Einzelmaßnahme zur Verbesserung der Therapieadhärenz. Die Verwendung einer fixen Zweifachkombination aus ACE-Hemmer und Diuretikum plus Kalziumantagonist ist sicher eine gute Alternative, erhöht aber die Tablettenzahl.

Wird die volle Dosis ausgeschöpft und bei Bedarf ein moderner Betablocker, ein α -Blocker oder ein Aldosteronantagonist hinzugefügt, kann so bereits mit zwei Tabletten eine sehr effektive Vierfachkombination realisiert werden. Da die Anzahl der Tabletten und die Verträglichkeit für die Therapieadhärenz die wesentlichen Faktoren darstellen, ist die optimale Auswahl von überragender Bedeutung. Auch bei der Verordnung einer fixen Dreifachkombination sollte zunächst die niedrigere Dosierung zur Eingewöhnung zum Einsatz kommen, denn subjektiv unangenehme Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig. Bei guter Verträglichkeit und noch unzureichender Blutdrucksenkung ist eine Steigerung auf die volle Dosis sinnvoll.

Sehr gute Daten liegen zum Doxazosin als zusätzliches (drittes) Antihypertensivum aus der ASCOT-Studie vor [4]: Doxazosin ist

effektiv, gut verträglich, mit günstiger Wirkung auf den Lipidstoffwechsel und ohne Induktion einer Herzinsuffizienz.

Auch Spironolacton in niedriger Dosierung (25 – 50 mg) ist sehr effektiv als Zusatztherapie bei Patienten, die mit einem RAS-Hemmer noch nicht ausreichend kontrolliert waren [15]. Erforderlich ist natürlich eine kurzfristige und regelmäßige Kontrolle der Elektrolyte.

Betablockade

Die Amerikaner [42], die International Society of Hypertension [37] und die Briten [27] empfehlen die Betablocker (BB) nicht mehr als First-line-Therapie, während die europäischen Leitlinien die BB noch für die Monotherapien auführen [41]. In der Kombinationstherapie bei resistenter Hypertonie sind die BB aber nach wie vor unverzichtbar, um eine ausreichende Blutdrucksenkung zu erreichen. Die Substanzgruppe der BB ist sehr heterogen und die Auswahl daher von besonderer Bedeutung.

Nebivolol ist ein vasodilatierender Betablocker der dritten Generation. Im Gegensatz zu herkömmlichen Betablockern hemmt Nebivolol nicht nur hochselektiv die β_1 -Rezeptoren, sondern führt auch zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands. Nebivolol hat eine relativ lange Halbwertszeit, die zu einer gesicherten Blutdrucksenkung über 24 Stunden auch bei Einmaldosierung führt. Die antihypertensive Langzeitwirkung zeigt sich insbesondere auch im Vergleich mit anderen Substanzen [25, 34, 35, 36]. Die

körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten bleibt erhalten [32]. Hieraus resultiert eine höhere Lebensqualität unter der antihypertensiven Therapie mit Nebivolol. Im Gegensatz zu anderen Betablockern kommt es unter Nebivolol zu keiner Gewichtszunahme, zu keinen ungünstigen Wirkungen im Lipidstoffwechsel [30, 31] und auf die Sexualfunktion [3]. Da die Betablockertherapie die Lebensqualität in erheblichem Maße einschränken kann, ist ein hohes Maß der Verträglichkeit sowohl für die Therapie wie auch für die Compliance/Adherence sehr wichtig. Van Bortel [34] konnte in seiner Arbeit zur Lebensqualität ein ausgezeichnetes Verträglichkeitsprofil unter der Therapie mit Nebivolol nachweisen.

Reicht die Vierfachkombination und die zusätzliche Gabe eines α -Blockers bzw. eines Aldosteronantagonisten nicht oder bestehen Kontraindikationen und Unverträglichkeiten gegen die oben genannten Substanzen, können zusätzlich weitere Reservesubstanzen (Tab. 3) zum Einsatz kommen.

Doppelte RAS-Blockade?

Die antihypertensive Wirkung einer dualen oder multiplen Blockade des RAS-Systems (Renin-Angiotensin-System) ist bisher an den hierfür als geeignet erscheinenden Patienten, zum Beispiel mit schwer einstellbarer oder resistenter Hypertonie, in entsprechenden Interventionsstudien noch nicht untersucht worden [22].

Die Ablehnung einer Kombination zum Beispiel eines ACE-Hemmers (ACEI) mit einem Angiotensin₁-Blocker (ARB) oder mit dem Renininhibitor Aliskiren basiert bisher auf Studien an Patienten mit bereits gut eingestellter Hypertonie unter der Therapie mit einem RAS-Hemmer [10, 18, 28, 39] und kann daher nur für diese Patientengruppe gelten.

Bei der ALTITUDE-Studie [28] ging es um die Frage, ob Aliskiren (300 mg) zusätzlich (add on) zur Standardtherapie mit einem anderen Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, also einem ACE-Hemmer oder ARB, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erzielen kann. Der Haken an dem Projekt: Die Patienten hatten bereits einen gut eingestellten Blutdruck. Der Aus-

gangsblutdruck zu Beginn der Studie betrug 135/74 mmHg! Es ist daher nicht verwunderlich, dass Aliskiren in maximaler Dosis in der Kombination mit einem RAS-Hemmer unter anderem zu hypotensiven Ereignissen führte und eine höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Bezug auf nicht tödlichen Schlaganfall, renale Komplikationen, Hyperkalämie und Hypotonie beobachtet wurde.

Die Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat für aliskirenhaltige Arzneimittel in Kombination mit ACE-Hemmern oder ARB eine Kontraindikation formuliert für Patienten mit Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min). Man wundert sich, dass der Zusatz fehlt: „Bei Patienten mit normalem Blutdruck bzw. gut eingestellter Hypertonie“. Das ist ja sehr wahrscheinlich das entscheidende Kriterium, welches über Wohl oder Wehe entscheidet.

In der ONTARGET-Studie [18, 39] lag der Eingangsblutdruck im Mittel bei 142/82 mmHg. Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hypertonie waren ausgeschlossen. Ein Drittel der Patienten hatte keine Hypertonie. Die Kombination des Angiotensin₁-Blockers Telmisartan (80 mg) mit dem ACE-Hemmer Ramipril (10 mg) führte zu gehäuften hypotensiven Episoden, Synkopen, akutem Nierenversagen und einem beschleunigten Abfall der GFR. Auch die Ergebnisse der ROADMAP-Studie [10] zeigen, dass eine zu starke Blutdrucksenkung ungünstig ist: Unter der Therapie mit 40 mg Olmesartan bei Patienten mit Typ-2-Diabetes konnte im Vergleich zu Placebo zwar die Mikroalbuminurie signifikant vermindert werden, aber es traten bei einem Zielblutdruck < 130/80 mmHg bei den Patienten mit KHK mehr tödliche kardiovaskuläre Ereignisse auf als Folge hypotensiver Episoden.

„Blood pressure matters“ und Antihypertensiva sind in erster Linie Blutdrucksenker, wie es der Name nahe legt. Daher sollte bei der Planung einer add-on-Studie der Ausgangsblutdruck, der Schweregrad der Hypertonie und die potenzielle Blutdrucksenkung nicht außer Acht gelassen werden. Spätestens seit der ACCORD-Studie [1] ist der Zielblutdruck insbesondere bei Risikopatienten, wie zum Beispiel Diabetiker oder KHK, neu zu definieren, um eine riskante

Tab. 4. Antihypertensive Chronotherapie der Hypertonie (Therapiesteuerung mittels ABDM).

– Morgendosis mit dem Aufstehen einnehmen, „auf der Bettkante“, um möglichst frühzeitig die antihypertensive Wirkung zu initiieren
– Antihypertensiva mit nachgewiesener Langzeitwirkung nach ABDM-Kriterien bei unkomplizierter Hypertonie mit normalem Tag-Nacht-Rhythmus (normal dipper)
– Morgendliche und abendliche Dosierung bei erhöhtem Tagesblutdruck und unzureichender Nachtabsenkung des Blutdrucks (non dipper/inverted dipper)
– Antihypertensive Kombinationstherapie und α -Blocker (z.B. Doxazosin) als abendliche Dosis bei therapierefraktärer nächtlicher Hypertonie (non dipper/inverted dipper)
– Keine abendliche Dosierung bei starker Nachtabsenkung des Blutdruckes (extreme dipper)
– Einnahmezeitpunkt bei Schichtarbeit berücksichtigen (stets zu Beginn der aktiven Phase)

Überbehandlung zu vermeiden. Die Korrektur der Europäischen Leitlinien hinsichtlich der Zielblutdruckwerte spricht für sich.

ALTITUDE steht somit in einer Reihe weiterer Studien mit antihypertensiven Substanzen mit fragwürdigem Design, die an der tatsächlichen Versorgungsrealität und den klinischen Bedürfnissen vorbei geplant werden und letztlich gute Substanzen und sinnvolle Kombinationen unnötigerweise in Misskredit bringen. Das ist sehr bedauerlich, zumal es Hinweise aus einer sehr großen männlichen Kohorte (über 800.000 Patienten > 65 Jahre) der US Veteran Affairs gibt, dass insbesondere die Kombination aus ACE-Hemmern mit Angiotensin₁-Blockern das Risiko für Demenz und Alzheimer im Vergleich mit anderen Antihypertensiva senken kann [17]. Die duale RAS-Blockade sollte unbedingt bei Patienten mit schwer einstellbarer und resistenter Hypertonie in Studien mit adäquatem Design untersucht werden, und eventuell in niedrigerer Dosierung auch bei anderen Indikationen.

Man kann den Studien wie ONTARGET, ROADMAP und ALTITUDE zugestehen, dass bei der Planung und der Erstellung des Studiendesigns die Datenlage hinsichtlich J-Kurve, das heißt Risikoerhöhung durch zu starke BD-Senkung, noch spärlich war.

Blutdrucksenker sollten bei Hypertonikern eingesetzt werden, bei unzureichend behandelten, schwer einstellbaren usw., aber bitte nicht mehr in maximaler Dosierung bei Patienten, die bereits im Normbereich sind.

Auch die VA-Nephron-D-Studie [9] bei Patienten mit diabetischer Nephropathie musste vorzeitig abgebrochen werden, weil die Kombination aus Lisinopril und Losartan bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR bis über 30 ml/min) und Albuminurie keine Besserung der renalen Endpunkte unter

dualer RAS-Blockade zeigte trotz Senkung der Proteinurie, aber mit einer Zunahme von akutem Nierenversagen und Hyperkaliämie.

Chronotherapie (Tab. 4)

Die chronopharmakologischen Aspekte der antihypertensiven Therapie, das heißt die Berücksichtigung von Pharmakokinetik und -dynamik in Abhängigkeit von der Tageszeit, der Applikation und der Wirkdauer der Substanzen, sind von großer klinischer Bedeutung bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie [19, 23].

Insbesondere eine nächtliche Blutdrucksenkung und die Wiederherstellung eines normalen zirkadianen Rhythmus sind wichtige Therapieziele bei Risikopatienten mit unzureichender Nachtabsenkung (non dipper) oder einer Inversion des Blutdruckrhythmus (inverted dipper). Andererseits verbietet sich eine abendliche Dosierung bei Patienten mit spontaner starker Nachtabsenkung (super dipper), um nächtliche Ischämien zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten und für Patientin mit kardiovaskulären Erkrankungen. Bei diesen Patienten sind eine individuelle Steuerung der antihypertensiven Medikation und eine Anpassung der Dosierungsintervalle nur mittels ABDM möglich. Dieses Vorgehen beschreibt die antihypertensive Chronotherapie [23].

Nicht medikamentöse Maßnahmen

Die sogenannten Allgemeinmaßnahmen zur Blutdrucksenkung sind als Therapiebasis auch bei resistenter Hypertonie zu propagieren und sie können im Einzelfall sehr gut wirken. Viele Patienten mit resistenter Hypertonie sind adipös und profitieren von

Tab. 5. Geeignete nicht medikamentöse Maßnahmen zur Blutdrucksenkung.

– Gewichtsreduktion
– Kochsalzreduktion (< 6 g/Tag)
– Regelmäßige körperliche Aktivität/Ausdauertraining
– Reduktion des Alkoholkonsums (< 30 g/Tag)
– Stressabbau und Stressbewältigung, Entspannungstherapie
Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominderung
– Nikotinstopp
– Behandlung einer Fettstoffwechselstörung
– Konsequente Diabetesbehandlung

einer Gewichtsreduktion. Schon wenige Kilogramm mehr oder weniger können die Therapierefraktärität entscheidend beeinflussen. Übergewicht ist häufig gepaart mit Bewegungsmangel und anderen ungünstigen Lebensstilfaktoren wie übermäßigem Alkoholkonsum, Nikotinkonsum und erhöhter Salzzufuhr bzw. einem ungünstigen Natrium-Kalium-Verhältnis in der Ernährung [21]. Die Modifikation des Lebensstils bietet viele Ansätze, um eine sogenannte Therapieresistenz zu durchbrechen. Neuere Untersuchungen zur Salzspeicherung in der Haut zeigen, dass insbesondere Patienten mit resistenter Hypertonie betroffen sind [14]. Diese Patienten profitieren besonders von einer Reduktion des Salzkonsums [29]. Bei hohem Hämatokrit und hoch normalen oder erhöhten Erythrozytenzahlen (Polyglobulie) kann auch ein Aderlass (Blutspende) butdrucksenkend wirken.

Renale Denervierung

Die RDN hat in der ersten kontrollierten Studie bei resistenter Hypertonie (Simplicity HTN-3) versagt und ist damit keine Option mehr für die breite Anwendung [26]: Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Scheineingriff konnte nach 6 Monaten keine signifikante Blutdrucksenkung (Praxisblutdruck und ambulante Langzeitmessung) entsprechend dem primären Endpunkt erreicht werden. Die Rate der schwer wiegenden Nebenwirkungen war in der Interventionsgruppe signifikant höher. Damit würde jede weitere Anwendung der RDN in Zukunft unter der Vorstellung eines eventuellen Langzeiteffektes (über 6 Monate hinaus) zu einer unnötigen Verzögerung einer konsequenten antihypertensiven Medikation führen.

Aortaler Zielblutdruck

Mit der Pulswellenanalyse (PWA) steht uns heute eine nicht invasive Methode zur Untersuchung der Gefäßfunktion zur Verfügung. Die Aufzeichnung und Analyse der Pulswelle über einer peripheren Arterie mit den modernen Systemen erlaubt Rückschlüsse auf die Druckverhältnisse und die Gefäßelastizität.

Es können klinisch wichtige Parameter wie zentraler (aortaler) Blutdruck, Augmentationsindex und Pulswellengeschwindigkeit abgeleitet werden, die in direktem Zusammenhang zur Gefäßelastizität bzw. aortalen Steifigkeit stehen [24]. Inzwischen liegen Normalwerte für die Pulswellengeschwindigkeit aus großen Kollektiven vor. Demnach ist von einer Gefäßsteifigkeit ab einer Geschwindigkeit von 11 m/s auszugehen. In jüngeren Jahren und bei gesunden Gefäßen wird der aortale Druck durch die Oberarmmessung überschätzt. Im Alter und bei steifen Gefäßen verhält es sich umgekehrt. Die Gefäßsteifigkeit ist durch verschiedene Antihypertensiva unterschiedlich beeinflussbar und kann durch nicht medikamentöse Maßnahmen vermindert werden.

Der aus der PWA errechnete zentrale (aortale) Blutdruck gilt als wichtige Zielgröße zum Beispiel in der antihypertensiven Therapie und ist mit dem kardiovaskulären Risiko stärker assoziiert als der Druck in der A. brachialis [24].

In der CAFE-Studie (Conduit Artery Function Evaluation) wurde gezeigt, dass bei gleicher Senkung des Blutdrucks in der A. brachialis (konventionelle Messung) der zentrale (aortale) Blutdruck mit der Kombination Amlodipin + Perindopril besser gesenkt wurde als mit der Kombination Atenolol + Thiazid [38]. Die Kombination aus Kalziumantagonist und ACE-Hemmer zeigte im gesamten Studienverlauf eine bessere Senkung des Aortendrucks und war mit einer besseren Prognose verbunden. Diese unterschiedliche Wirkung der verschiedenen Antihypertensiva erklärt wahrscheinlich auch den unterschiedlichen Effekt auf die Risikoreduktion in anderen Studien, in denen der zentrale Blutdruck nicht gemessen wurde. Die Senkung des zentralen systolischen Blutdrucks wird durch die Messung am Arm nur unzureichend erkannt. Es ist daher insbesondere bei Patienten mit resistenter

Hypertonie sinnvoll, die PWA zur besseren Charakterisierung des Hochdrucks und zur Risikostratifizierung heranzuziehen.

Literatur

- [1] Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1575-1585.
- [2] Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, Menne J, Klein G, Bauersachs J, Haller H, Sweep FC, Diedrich A, Jordan J, Tank J. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension.* 2012; 60: 1485-1490.
- [3] Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34: 327-331.
- [4] Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR; ASCOT Investigators. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation.* 2008; 118: 42-48.
- [5] Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012; 125: 1635-1642.
- [6] de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, Armario P, Ruilope LM. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens.* 2012; 30: 1211-1216.
- [7] Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet.* 2008; 371: 1921-1926.
- [8] Ezzahiti M, Moelker A, Friesema EC, van der Linde NAJ, Krestin GP, van den Meiracker AH. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2014; 32: 135-141.
- [9] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1892-1903.
- [10] Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 364: 907-917.
- [11] Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Völzke H, Beuschlein F, Seissler J, Rettig R, Felix SB, Biffar R, Döring A, Meisinger C, Peters A, Wichmann HE, Nauck M, Wallaschofski H, Reincke M. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167: 7-15.
- [12] Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2013; 61: 457-464.
- [13] Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013; 31: 766-774.
- [14] Kopp C, Linz P, Dahmann A, Hammon M, Jantsch J, Müller DN, Schmieder RE, Cavallaro A, Eckardt KU, Uder M, Luft FC, Titze J. ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2013; 61: 635-640.
- [15] Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens.* 2007; 25: 891-894.
- [16] Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens.* 2012; 25: 1215-1222.
- [17] Li NC, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE, Wolozin B. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ.* 2010; 340: b5465.
- [18] Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S; ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 547-553.
- [19] Middeke M. Antihypertensive Chronotherapie. Chronopathologie renaler Hochdruckformen. *Dialyse aktuell.* 2010; 14: 98-105.
- [20] Middeke M. Blutdruckvariabilität. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011; 136: 2361-2366.
- [21] Middeke M. Salzkonsum und kardiovaskuläres Risiko: Plädoyer für eine Salzreduktion. *Internist (Berl).* 2012; 53: 14-19.
- [22] Middeke M. Duale RAS-Blockade in der antihypertensiven Therapie: pro. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012; 137: 2498.

- [23] *Middeke M.* Chronopathologie der Hypertonie und antihypertensive Chronotherapie. *Akt Kardiologie*. 2013; 2: 183-188.
- [24] *Middeke M.* Augmentation des aortalen Blutdruckes – Ursachen, kardiale Folgen und Konsequenzen für die antihypertensive Therapie. *Akt Kardiologie*. 2013; 2: 151-156.
- [25] *Middeke M, et al.* Blood pressure and heart rate in hypertensives under nebivolol and metoprolol – a double blind cross over study. Milano: ESH; 2013.
- [26] *Medtronic, Minneapolis.* Pressemitteilung vom 9. Januar 2014: Medtronic Announces US Renal Denervation Pivotal Trial Fails to Meet Primary Efficacy Endpoint While Meeting Primary Safety Endpoint und ACC (American College of Cardiology) 29.3.2014 Washington.
- [27] *National Institute for Health and Clinical Excellence.* Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. Clinical guidelines: methods, evidence and recommendations. www.nice.org.uk/guidance/CG127.
- [28] *Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Armbrecht J, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators.* Baseline characteristics in the Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012; 13: 387-393.
- [29] *Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA.* Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension.* 2009; 54: 475-481.
- [30] *Pischon T, Sharma AM, Mansmann U, Agrawal R.* Effect of forced titration of nebivolol on response rate in obese hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2003; 16: 98-100.
- [31] *Poirier L, Clérout J, Nadeau A, Lacourcière Y.* Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2001; 19: 1429-1435.
- [32] *Predel HG, et al.* Integrated effects of the vasodilating betablocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients. *J Hum Hyp.* 2001; 15: 715-721.
- [33] *Taddei S, Bruno RM.* Renal denervation: still more questions than answers. *J Hypertens.* 2014; 32: 28-29.
- [34] *Van Bortel LMAB, van Baak MA.* Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1992; 6: 239-247.
- [35] *Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, Dupont AG, Robertson JIS.* Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens.* 1997; 11: 813-819.
- [36] *Van Nueten L, Lacourcière Y, Vysoulis G, Korlipara K, Marcadet DM, Dupont AG, Robertson JI.* Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther.* 1998; 5: 237-243.
- [37] *Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, Carter BL, Materson BJ, Ram CVS, Cohen DL, Cadet JC, Jean-Charles RR, Taler S, Kountz D, Townsend R, Chalmers J, Ramirez AJ, Bakris GL, Wang J, et al.* Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American society of hypertension and the international society of hypertension. *J Hypertens.* 2014; 32: 3-15.
- [38] *Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee.* Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006; 113: 1213-1225.
- [39] *Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C; ONTARGET Investigators.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1547-1559.
- [40] *Zhao G, Ford ES, Li C, Kris-Etherton PM, Etherton TD, Balluz LS.* Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens.* 2010; 28: 1821-1828.
- [41] *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, et al; Task Force Members.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31: 1281-1357.
- [42] *James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014; 311: 507-520.
- [43] *Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators.* A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. March 29, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.



Prof. Dr. med. M. Middeke
Hypertoniezentrum München
Hypertension Excellence Center of
the European Society of Hyperten-
sion (ESH)
Dienerstraße 12
D-80331 München
martin.middeke@gmx.de
info@hypertoniezentrum.de