

12. Kardiologie-Symposium, 25. Oktober 2018
Herzzentrum Hirslanden Zentralschweiz

Update zur therapierefraktären Hypertonie

PD Dr. med. Tim C. Rehders

Abt. Kardiologie / I. Medizinische Klinik
Zentrum für Innere Medizin
Universitätsklinikum Rostock

UNIVERSITÄT ROSTOCK | MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Potentielle Interessenkonflikte

Innerhalb der vergangenen 3 Jahre
Vortragshonorare und Erstattung von Reisekosten u./o. Kongressgebühren
von folgenden Unternehmen erhalten:

Medtronic

AstraZeneca

Boston Scientific

Edwards Lifesciences

Biosensors International



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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

8 Hypertension in specific circumstances	3068
8.1 Resistant hypertension	3068
8.1.1 Definition of resistant hypertension	3068
8.1.2 Pseudo-resistant hypertension	3069
8.1.3 Diagnostic approach to resistant hypertension	3069
8.1.4 Treatment of resistant hypertension	3070

2018: Wer sollte behandelt werden?

Klassifikation der Hypertonie			
Kategorie	systolisch (mmHg)	und	diastolisch (mmHg)
optimal	< 120	und	< 80
normal	120-129	und / oder	80-84
hochnormal	130-139	und / oder	85-89
Grad-I-Hypertonie	140-159	und / oder	90-99
Grad-II-Hypertonie	160-179	und / oder	100-109
Grad-III-Hypertonie	≥ 180	und / oder	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Neu: Medikamentöse Therapie erwägen bei Hochrisiko-Patienten mit hochnormalem Druck

Neu: Medikamentöse Therapie einleiten, wenn Lebensstil-Interventionen nach 3-6 Monaten erfolglos

Immer !

Table 23 Office blood pressure treatment target range

Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)					Office DBP treatment target range (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	+ CKD	+ CAD	+ Stroke/TIA	
18-65 years	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to <140 to 130 if tolerated	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	Target to 130 or lower if tolerated Not <120	70-79
65-79 years ^b	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70-79
≥80 years ^b	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	Target to 130-139 if tolerated	70-79
Office DBP treatment target range (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease (includes diabetic and non-diabetic CKD); DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; TIA = transient ischaemic attack.
^aRefers to patients with previous stroke and does not refer to blood pressure targets immediately after acute stroke.
^bTreatment decisions and blood pressure targets may need to be modified in older patients who are frail and independent.

Neu:
 Für alle Altersgruppen < 140/90 mmHg
 Idealerweise bis 130/80 mmHg bei guter Verträglichkeit
 Aber nicht SBD < 120 mmHg

European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

Therapie-Algorithmus bei unkomplizierter Hypertonie

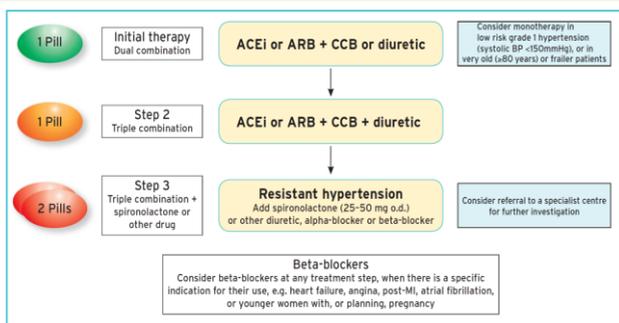


Figure 4 Core drug treatment strategy for uncomplicated hypertension. The core algorithm is also appropriate for most patients with HMOD, cerebrovascular disease, diabetes, or PAD. ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CCB = calcium channel blocker; HMOD = hypertension-mediated organ damage; MI = myocardial infarction; o.d. = omni die (every day); PAD = peripheral artery disease.

Neu:
 Bereits initial 2 Substanzen in 1 Pille

Monopräparate nur noch bei Grad I-Hypertonie oder sehr gebrechlichen / alten Patienten

Bevorzugte Substanzen:
 ACE-Hemmer
 AT1-Rezeptorantagonisten
 Kalziumantagonisten
 (Thiazid)-Diuretika

Keine Kombination ACE-I + AT1-RA

β-Blocker nur in Kombination bei Z.n. aMI, Herzinsuffizienz oder zur Rhythmuskontrolle

European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

Recommendations	Class ^a	Level ^b
<p>It is recommended that hypertension be defined as resistant to treatment (i.e. resistant hypertension) when:</p> <ul style="list-style-type: none"> Optimal doses (or best-tolerated doses) of an appropriate therapeutic strategy, which should include a diuretic (typically an ACE inhibitor or an ARB with a CCB and a thiazide/thiazide-type diuretic), fails to lower clinic SBP and DBP values to <140 mmHg and/or <90 mmHg, respectively; and The inadequate control of BP has been confirmed by ABPM or HBPM; and After exclusion of various causes of pseudo-resistant hypertension (especially poor medication adherence) and secondary hypertension. 	I	C

European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

Therapieresistente Hypertonie (TRH)

Optimale Dosierungen (oder best-tolerierte Dosen) einer angemessenen Medikation führen zu **keiner Senkung** des SBD (<140 mmHg) und/oder DBD (<90 mmHg)

→ ACE-I oder AT1-RA + Ca-Antagonist u./o. (Thiazid)-Diuretikum

und

Inadäquate Blutdruckkontrolle bei Therapie-adhärenenten Patienten ist durch 24h-LZ-Messungen (**ABPM**) oder Selbstmessungen im häuslichen Umfeld (**HBPM**) dokumentiert

und

Ausschluß von verschiedenen Ursachen für eine „Pseudo-Resistenz“ (insbesondere schlechte Patienten-Compliance) und sekundäre Hypertonie ist erfolgt

29.10.2018 UNIVERSITÄT ROSTOCK | MEDIZINISCHE FAKULTÄT 7

Angaben zur **Prävalenz** liegen zwischen 5 und 50 % aufgrund variierender Definitionen und der Verschiedenheit der untersuchten Patientenkollektive.

Pimenta E, Calhoun DA. Circulation 2012;125:1594-6

→ Bei strikter Anwendung der ESC-Definition und Ausschluß von „Pseudo-Resistenzen“ eher <10%.

Die **Inzidenz** wird mit 1,3 %/Jahr nach Behandlungsbeginn angegeben.

Risikofaktoren sind höheres Alter, männliches Geschlecht und Diabetes mellitus.

Daugherty SL et al. Circulation 2012;125:1635-42

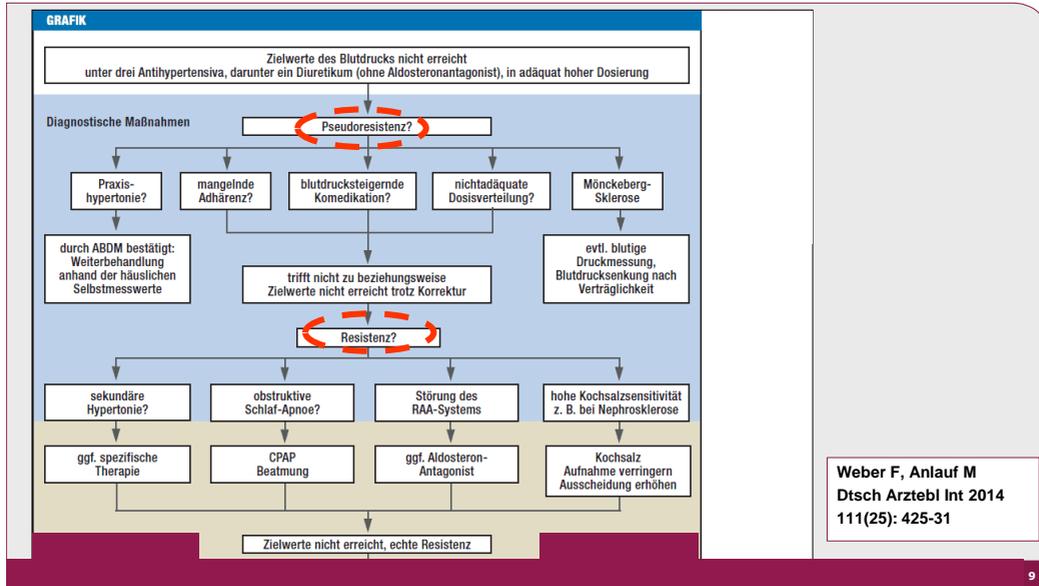
Die **Prognose** von therapieresistenten Patienten ist im Vergleich zu einstellbaren Hypertonikern um das **3-fache schlechter**.

Pierdomenico SD et al. Am J Hypertens 2005;18:1422-8

Dies betrifft vor allem „Non-Dipper“, die häufig bereits Endorganschäden und weitere Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung bzw. ein OSAS aufweisen.

de la Sierra A et al. Hypertension 2011;57:898-902

29.10.2018 UNIVERSITÄT ROSTOCK | MEDIZINISCHE FAKULTÄT 8



Recommended treatment of resistant hypertension is:

- Reinforcement of lifestyle measures, especially sodium restriction.³⁹⁵
- Addition of low-dose spironolactone^c to existing treatment.^{310,392,394}
- Or the addition of further diuretic therapy if intolerant to spironolactone, with either eplerenone,^c amiloride,^c a higher-dose thiazide/thiazide-like diuretic, or a loop diuretic.^d 357
- Or the addition of bisoprolol or doxazosin.³¹⁰

European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

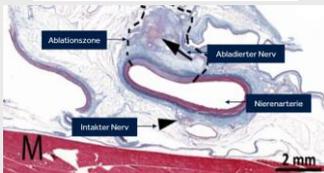
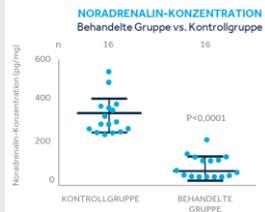
Konservatives Vorgehen

- Intensivierung von Lebensstil-Veränderungen (NaCl-Restriktion!)
- plus Spironolacton in niedriger Dosierung → Volumen-overload ↓
- bei Spironolacton-Unverträglichkeit:
Eplerenon, Amilorid, hochdosiertes (Thiazid)-Diuretikum oder Schleifen-Diuretikum (bei GFR < 30ml/Min.)
- ggf. zusätzlich Bisoprolol oder Doxazosin

Für die TRH liegen **keine** randomisierten Behandlungsstudien vor
→ auf Beobachtungsdaten und pathophysiologische Überlegungen angewiesen

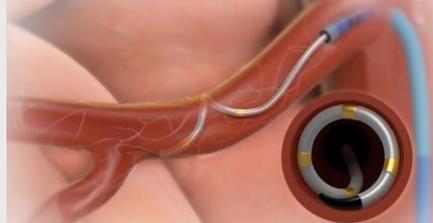
Therapieresistente Hypertonie

Invasive Therapie: Renale Denervation



SYMPPLICITY-SPYRAL-Katheter (Medtronic)

- 1. verfügbare Methode → Radiofrequenz-Ablation
- Simultane Energieabgabe durch **Hochfrequenzstrom** in 4 Quadranten (60sec)
- Eindringtiefe: bis ca. 3mm; erforderlicher Gefäßdurchmesser: 3 - 8mm



Prinzip der endovaskulären renalen Sympathikus-Denervierung:

Durch einen über die A. femoralis vorgeschobenen Katheter werden die sympathischen Nervenfasern in den Wänden beider Nierenarterien verödet (thermische Neurolyse)

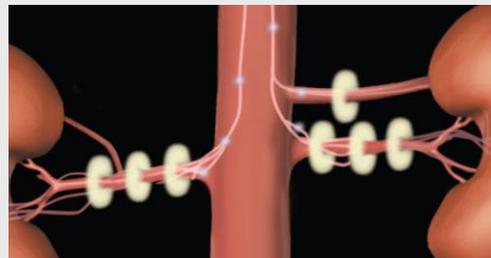
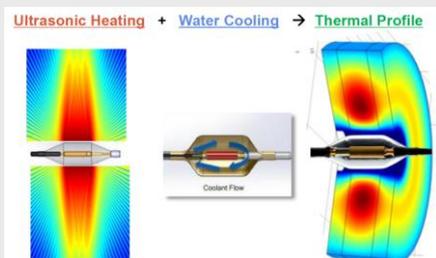
→ Beeinflussung der Renin-Sekretion u. Na-Ausscheidung im Urin → RR-Senkung

Therapieresistente Hypertonie

Invasive Therapie: Renale Denervation

PARADISE-Katheter (ReCor Medical)

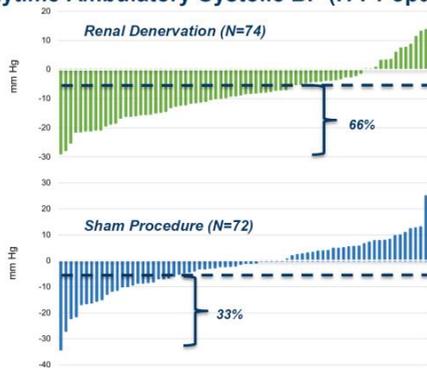
- Kreisförmige Energieabgabe durch **Ultraschall** (Eindringtiefe: bis ca. 6 - 7mm)
- Schutz der Intima-nahen Arterienwand durch zirkulierendes Kühlwasser im Ballon
- 2 - 3 Ablationen über 7sec in den Hilus-Arterien und akzessorischen (Pol-) Arterien (> 2mm)



	SPYRAL-HTN Off Med Radiofrequenz-Technik	SPYRAL-HTN On Med Radiofrequenz-Technik	RADIANCE-HTN SOLO Ultraschall-Technik
Size	Proof of Concept N=80	Proof of Concept N=80	Prospectively Powered N=146
Primary Endpoint	3 month 24-Hr ABPM	6 month 24-Hr ABPM	2 month Daytime ABPM
Medication	<u>Absence</u> of anti-hypertensive medications	Presence of anti-hypertensive medications	<u>Absence</u> of anti-hypertensive medications
Baseline BP	Treated: 154 mmHg Sham: 152 mmHg 24-Hr Systolic ABPM	Treated: 152 mmHg Sham: 151 mmHg 24-Hr Systolic ABPM	Treated: 150.3 mmHg Sham: 150 mmHg Daytime Systolic ABPM
BP Reduction	<u>-5.5 systolic, Δ-5mmHg</u> 24-Hr ABPM	<u>-9 systolic, Δ-7.4 mmHg</u> 24-Hr ABPM	<u>-8.5 systolic, Δ-6.3 mmHg</u> Daytime ABPM

3 multizentrische, geblindete, randomisierte u. „Pseudo-Prozedur“-kontrollierte Studien
Effektivität aufgrund signifikanter Blutdrucksenkung (> 5 mmHg) in allen Studien belegt

RADIANCE-HTN Solo: Individual Patient Response
Change in Daytime Ambulatory Systolic BP (ITT Population) at 2 months



% Patients with
≥ 5 mm Hg Decrease
Renal Denervation: 66%
Sham Procedure: 33%
P<0.001

Wie erklärt sich die Variabilität der Therapieantwort ?

- Unterschiede durch Patienten / Medikation
- Prozedur-bedingte Unterschiede
- Variabilität bei RR-Messungen

Therapieresistente Hypertonie

Alternative invasive Therapieoptionen

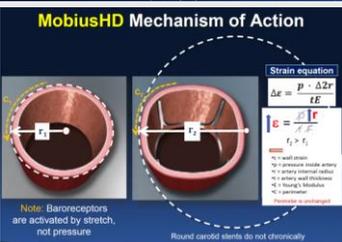
Vascular Dynamics **MobiusHD** Device



- Nitinol-based, rectangular carotid implant
- Transfemoral delivery to the carotid sinus
- 3 different sizes (for CS dia. 5.0 - 11.75 mm)

Increases wall stretch/tension (without affecting pulsatile or laminar flow), thereby amplifying baroreceptor-mediated decreased sympathetic tone and increased parasympathetic tone

MobiusHD Mechanism of Action



Note: Baroreceptors are activated by stretch, not pressure

Round carotid stents do not chronically have this effect

Strain equation: $\Delta \epsilon = \frac{P - \Delta Zr}{E}$

$\epsilon = \frac{\Delta r}{r}$
 $r_1 > r_2$

• r_1 = wall strain
 • ΔZ = pressure across artery
 • r = artery internal radius
 • E = artery wall thickness
 • P = Young's modulus
 • ΔZr = pressure-radius product
 • $\Delta \epsilon$ = strain

- **MobiusHD** (Vascular Dynamics Inc.)
- Carotid Sinus Endovascular Baroreflex Amplification
- Einem Stent vergleichbar, dessen Drähte nach Katheter-Implantation die **Wanddehnung im Bereich des Sinus caroticus erhöhen** und somit dem Gehirn einen Druck signalisieren, der über dem tatsächlichen Blutdruck liegt.

CALM-2: Pivotal US Approval Trial Design

Clinicaltrials.gov identifier NCT03179800

~300 patients with resistant hypertension enrolled at ~45 worldwide centers

Einschluß: 10/2017 – 05/2020
Abschluß: 01/2026

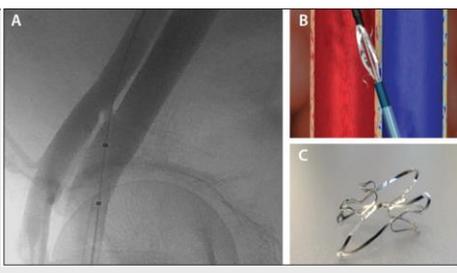


Local heart team
Certified HTN specialist
Experienced carotid interventionalist

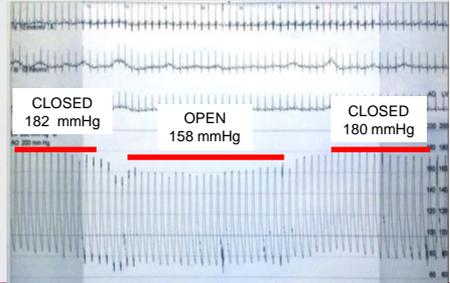
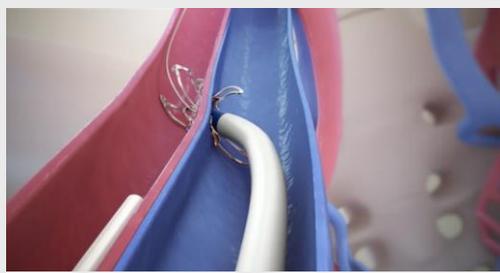
Primary endpoint: Change in mean 24-hr aSBP at 3 months
Principal Investigators: Gregg W. Stone and Bryan Williams
Sponsor: Vascular Dynamics, Inc.

Therapieresistente Hypertonie

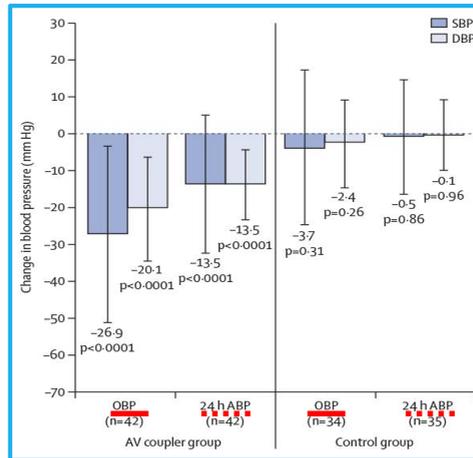
Alternative invasive Therapieoptionen



- #### **ROX coupler** (ROX Medical Inc.)
- „Verbindungsstück“ zur Schaffung eines therapeutischen arteriovenösen Shunts (Ø 4mm; Volumen 800ml) im Bereich der Iliakal-Gefäße. **Vorteil: reversibel**
 - Ziel: Reduktion des peripheren Gefäßwiderstands und Vergrößerung des venösen „poolings“
 - **ROX CONTROL HTN-2 Studie** läuft seit Mitte 2017



ROX CONTROL HTN Study: Six-Month Results



Change from baseline in blood pressure at 6 months

Data are mean (SD). SBP=systolic blood pressure. DBP=diastolic blood pressure. OBP=office blood pressure. ABP=ambulatory blood pressure. AV=arteriovenous.

CRT17

Lobo et al. Lancet 2015

CRTonline.org

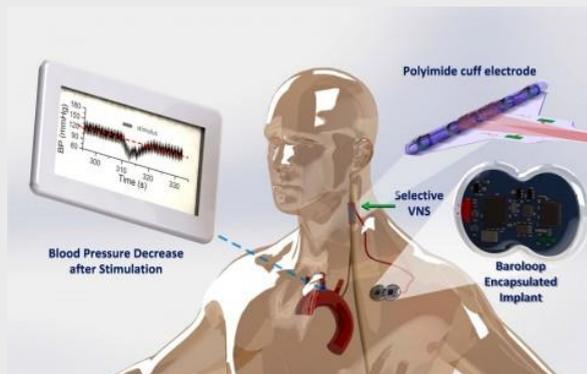
Universität Rostock



Traditio et Innovatio

Therapierefraktäre Hypertonie

Alternative invasive Therapieoptionen



Baroloop (neuroloop GmbH)

- Selektive Vagusnerv-Stimulation per Manschettenelektrode, die durch Aktivierung des Baroreflexes zur Senkung des Blutdrucks führt.
- Die Polyimid-Manschettenelektrode wird neurochirurgisch um den Vagusnerv herumgelegt. Die Manschette ist mit dem titanverkapselten Implantat verbunden, das in den Brustbereich eingesetzt wird.
- Zulassung des marktreifen Produkts für den europäischen Markt **ca. 2021**

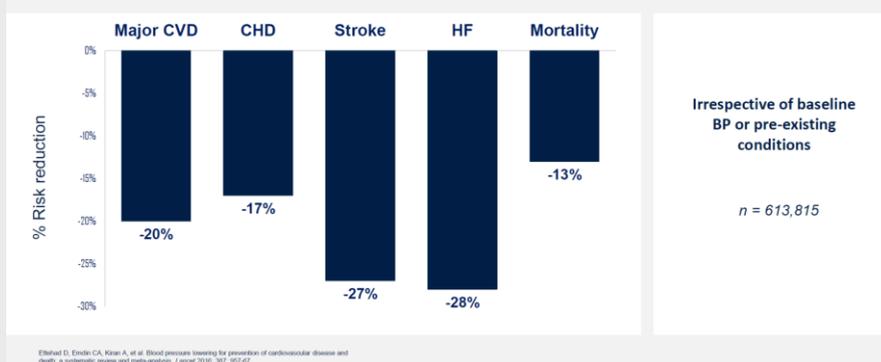
Bei **TRH** sollten **vor** dem Einsatz invasiver Behandlungsverfahren zunächst **konservative** nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapiemöglichkeiten unter Beachtung der Nebenwirkungen angewendet werden, um potentiell irreversible Schäden von den Patienten abzuwenden.

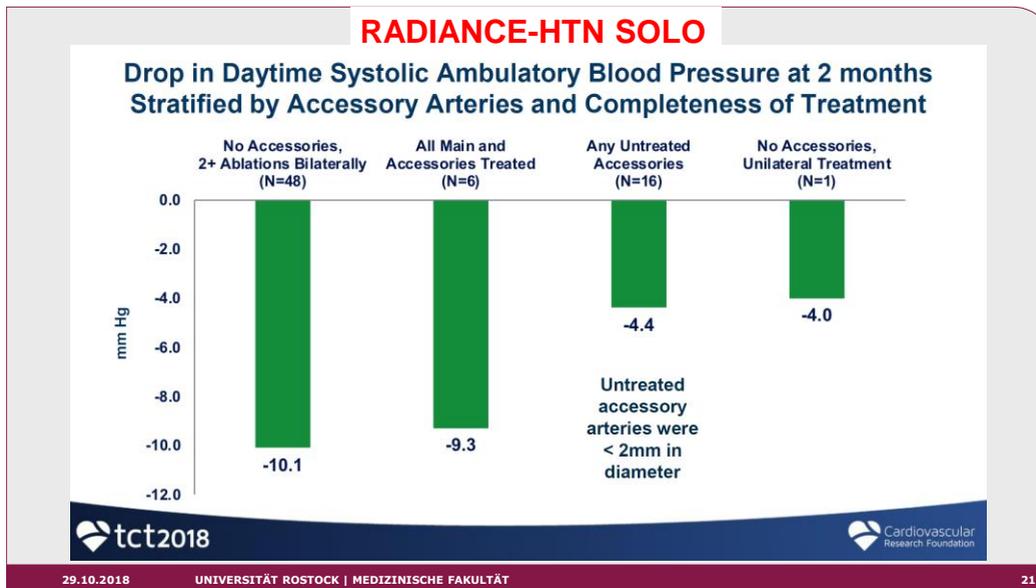
Die vorliegenden Studienergebnisse verschiedener **invasiver** Techniken geben durchaus Anlass zu Optimismus, rechtfertigen aber noch keinen breiten klinischen Einsatz außerhalb von randomisierten klinischen Studien.

Unbeantwortete Fragen:

- Sind die blutdrucksenkenden Effekte von Dauer und die Verfahren auch langfristig sicher ?
- Welche **TRH**-Patienten profitieren am meisten von welchem Verfahren ?
- Senken die **invasiven** Techniken tatsächlich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ?

Risikoreduktion durch Senkung des „Praxis“-SBD um 10 mmHG





ROX CONTROL HTN Study: Six-Month Results

	Number (%) of adverse events (n=42)
Procedural complication	
Arterial deployment*	3 (7.1%)
Intimal dissection iliac artery	1 (2.4%)
Transient bradycardia	1 (2.4%)
Contrast reaction	1 (2.4%)
Urinary retention	1 (2.4%)
Anaemia	1 (2.4%)
Transient or localised pain	2 (4.8%)
Nausea or lethargy	1 (2.4%)
Deep venous thrombosis	1 (2.4%)
Lower limb pain	1 (2.4%)
Device-related event	
Venous stenosis	12 (28.6%)

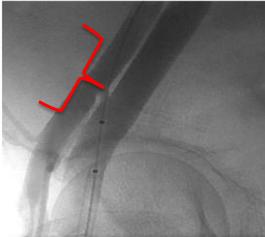
* Coupler retrieved via arterial sheath and second coupler successfully deployed.

Includes left and right side implants

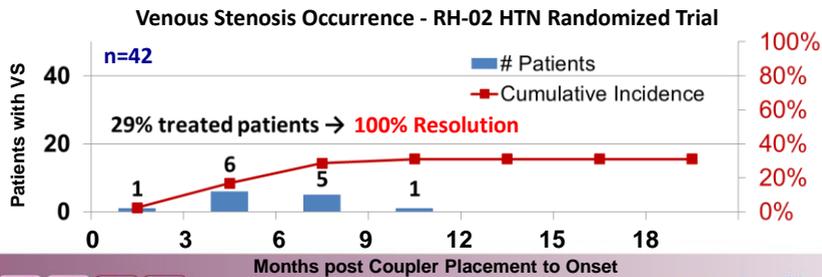
Only right side US trial

Adverse events related to AV coupler placement or device

Venous Stenosis: An Easily Managed Complication



- Venous stenosis, a fibrotic “hour-glass” narrowing of the vein occurs cranial to the anastomosis
- Late onset edema is the typical sign, 6-9 months post procedure
- PTA with venous stenting resolved stenoses
- ~100% success rate with no recurrences



CRT17

CRTonline.org

Universität Rostock  Traditio et Innovatio

Therapierefraktäre Hypertonie

Invasive Therapieoptionen

Pionier der Renalen Denervation



Max Minor Peet

*1885 †1949
Neurochirurg, University of Michigan

The first splanchnic section for hypertension at the University Hospital was done in November, 1933. The patient had been sent to Doctor Peet as probably suffering from brain tumor because of the presence of four diopters of papilledema and rapidly failing vision. His blood pressure on entrance was 270/150. It was only after a period of study that it became certain that this was not a brain tumor, since the syndrome of malignant hypertension was not clearly delineated at this time. The operation was fortunately a success and the patient lived a normal existence for over ten years. He performed this operation bilaterally over eighteen hundred times.

Kahn EA. J Neurosurg 1949;6:265-8

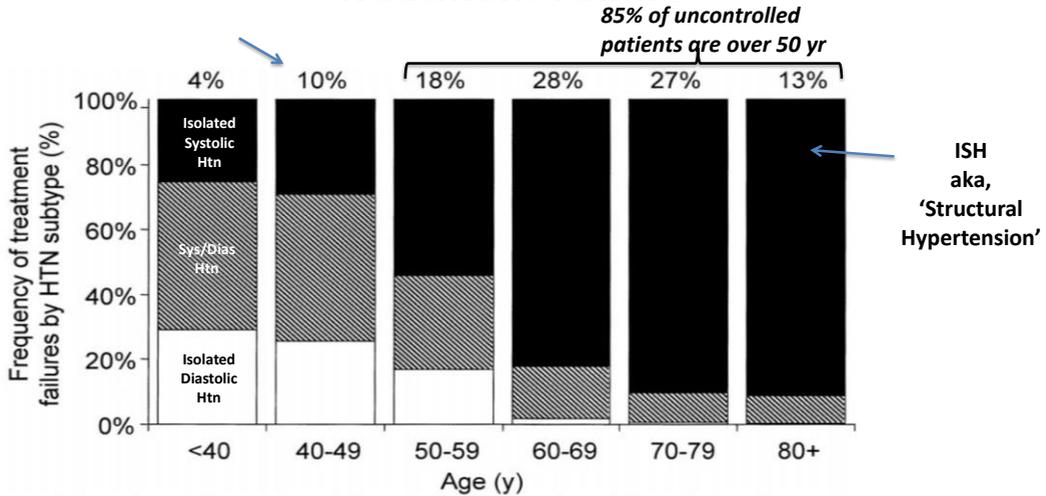
Bis in die 1950er-Jahre wurde bei Patienten mit maligner Hypertonie eine **diaphragmatische Splanchniektomie** durchgeführt:

Chirurgische Durchtrennung der Fasern des sympathischen Nervensystems unterhalb des Zwerchfells

→ Blutdruckabnahme von 50 bis 70 mmHg

→ Reduktion der Mortalität

Age Related loss of Aortic Elasticity Underlies HTN Treatment Failure



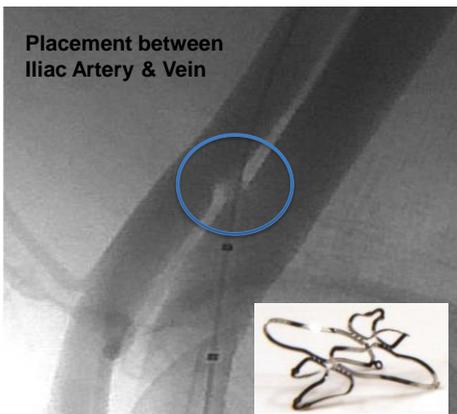
CRT17

Franklin et al, *Hypertension* 2001

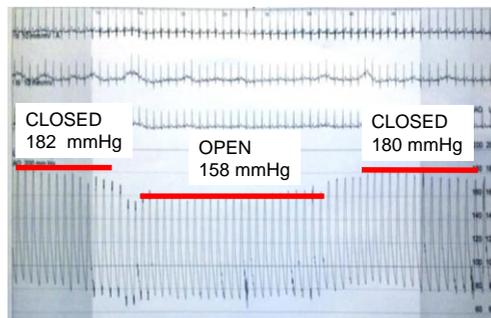
CRTonline.org

Fixed 4mm Diameter Arteriovenous Anastomosis ~ 800 cc shunt

Increase Arterial Compliance, Decrease Vascular Resistance



Immediate, Verifiable Response
No Sham, Placebo,
Hawthorne Effect



The ROX Coupler is NOT commercially available in the United States. CAUTION: Investigational device. Limited by Federal (or United States) law to investigational use. The ROX Coupler is CE marked for Hypertension and is commercially available in the European Union.

CRT17

CRTonline.org