

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Kongressbericht: Top
Cardiologists´Meeting zum Thema
"Thrapieresistente arterielle
Hypertonie: Renale
Sympathikusdenervation" 2. Mai
2012, Wien**

Säly CH

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2012; 19

(11-12), 348-350

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Kongressbericht: Top Cardiologists' Meeting zum Thema „Therapieresistente arterielle Hypertonie: Renale Sympathikusdenervation“

Wien, 02. Mai 2012

C. H. Saely

■ Einleitung

Thema des diesjährigen **Top Cardiologists' Meetings** der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (Organisation Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber) war die renale Sympathikusdenervation als Methode zur Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie. Mit **Prof. Dr. Michael Böhm** aus Homburg an der Saar konnte mit dem Senior-Autor der Symplicity-HTN2-Studie ein international herausragender Experte als Referent gewonnen werden.

Professor Böhm besprach zuerst – ausgehend vom klinischen Problem und der Physiologie der therapieresistenten arteriellen Hypertonie – das grundsätzliche Prinzip der renalen Sympathikusdenervation, ging dann auf die Effizienz und Sicherheit dieser invasiven Maßnahme zur Senkung des Blutdrucks ein und schloss mit einer Diskussion der Wirkung der renalen Sympathikusdenervation auf harte klinische Endpunkte.

■ Das Problem der therapieresistenten arteriellen Hypertonie und das Prinzip der renalen Sympathikusdenervation

Das sympathische Nervensystem greift in ein sehr breites Spektrum von Organfunktionen ein und hat die im evolutionären Kontext sehr wichtige Aufgabe, das Individuum bei Gefahr auf Kampf oder Flucht vorzubereiten. Der moderne Lebensstil prädisponiert allerdings zu einer chronischen Überaktivierung des sympathischen Nervensystems mit sehr ungünstigen Folgen: Sympathische Überaktivität ist mit arterieller Hypertonie, eingeschränkter Nierenfunktion, linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, obstruktivem Schlafapnoesyndrom, Insulinresistenz und Diabetes assoziiert.

Besonders wichtig ist die Beziehung zwischen sympathischer Überaktivität und arterieller Hypertonie [1]. Eine erhöhte sympathische Aktivität kann bei Patienten mit arterieller Hypertonie nachgewiesen werden [2]; im Zeitverlauf zeigt sich darüber hinaus die sympathoadrenale Stress-Reaktivität (gemessen als das Ausmaß der Norepinephrin-Ausschüttung während mentalem Stress) als Prädiktor für das Neuauftreten von arterieller Hypertonie [3].

Die arterielle Hypertonie ist eine Massenerkrankung; 20–30 % der erwachsenen Bevölkerung sind betroffen [4]. Von der Gesamtheit der Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie sind 30 % nicht behandelt, 30 % behandelt, aber nicht adäquat kontrolliert, und nur 30 % unter Therapie adäquat kontrolliert. Bei etwa 10 % der Hypertonie-Patienten kann

trotz einer Behandlung mit 3 oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen eine Blutdrucksenkung auf die Zielwerte nicht erreicht werden. Diese Patienten erfüllen das Kriterium für die Diagnose einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie [5, 6].

Das Prinzip der renalen Sympathikusdenervation nutzt die herausragende Rolle der Niere in der pathophysiologischen Beziehung zwischen erhöhtem Sympathikotonus und arterieller Hypertonie [7]: Efferente Impulse des sympathischen Nervensystems führen in der Niere zu einer Erhöhung des Strömungswiderstandes, zu einer Reduktion des renalen Blutflusses und zu einer Senkung der Natriumausscheidung über den Urin. Dies führt zu einer Erhöhung des Blutdrucks und zur Provokation eines Teufelskreises: durch renale Ischämie, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, sowie durch oxidativen Stress werden afferente sympathische Nervenleitungen von der Niere zum Zentralnervensystem aktiviert, was eine weitere Steigerung des Sympathikotonus bewirkt.

■ Antihypertensive Wirksamkeit und Sicherheit der renalen Sympathikusdenervation

Erste Beobachtungen am Menschen zur antihypertensiven Wirksamkeit der renalen Sympathikusdenervation gehen bis in die frühen 1950-Jahre zurück. Eine Arbeit konnte etwa 1953 zeigen, dass eine totale thorakale Sympathektomie und Splanchniektomie bei 2/3 der Patienten zu einer signifikanten Blutdruckreduktion führt; etwa 1/3 erreichte sogar fast normale Werte [8]. Eine weitere Arbeit aus dem selben Jahr legt sogar einen Mortalitätsvorteil der mit Splanchniektomie behandelten Hypertonie-Patienten gegenüber den (mit den damals verfügbaren Optionen) medikamentös behandelten Patienten nahe [9].

Die sympathischen Nerven verlaufen in der Adventitia der Nierenarterien. Bei der renalen Sympathikusdenervation wird ein Ablationskatheter in die Nierenarterie eingeführt; die sympathischen Nervenbahnen in der Adventitia werden durch die Gefäßwand hindurch mit Radiofrequenz-Technik ablatiert. Intima und Media bleiben dabei weitestgehend intakt.

Die Wirksamkeit der katheterbasierten renalen Sympathikusdenervation zur Senkung des Blutdrucks wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Die unkontrollierte Symplicity-HTN1-Studie [10] zeigte als Prove-of-principle-Studie die grundsätzliche Eignung der Methode zur Blutdrucksenkung. Von dieser Studie gibt es mittlerweile Daten über einen erweiterten Follow-up-Zeitraum, die zusammen mit Registry-Daten anderer Patienten publiziert wurden und insgesamt eine gute

(und im Zeitverlauf sogar zunehmende) Langzeitwirkung der Blutdrucksenkung durch renale Sympathikusdenervation zeigen, sowie eine zumindest über die Dauer der Nachbeobachtungsperiode sehr zufriedenstellende Sicherheit der Methode demonstrieren [11].

Symplcity-HTN2 [12] untersuchte die Wirksamkeit der katheterbasierten renalen Sympathikusdenervation in einem kontrollierten randomisierten (allerdings nicht verblindeten) Studiendesign. Der primäre Endpunkt von Symplcity-HTN2 war die Änderung des bei der Arztvisite gemessenen Blutdrucks von der Baseline zur Visite nach 6 Monaten. Eingeschlossen wurden Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, die einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg (bzw. 150 mmHg bei Diabetes) oder höher hatten; 106 Patienten konnten randomisiert werden (52 in die Behandlungsgruppe und 54 in die Kontrollgruppe). In der Behandlungsgruppe kam es über den Zeitraum von 6 Monaten zu einer hochsignifikanten Senkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks um 32 bzw. um 12 mmHg, während in der Kontrollgruppe keine signifikante Änderung des mittleren Blutdrucks beobachtet wurde. Während in der Kontrollgruppe nach 6 Monaten immer noch 76 % der Patienten einen systolischen Blutdruck von 160 mmHg oder höher hatten, lag der Anteil der Patienten mit systolischem Blutdruck $\geq$ 160 mmHg in der Gruppe, die eine katheterbasierte renale Sympathikusdenervation erhielt, nach 6 Monaten bei nur 19 %.

Primärer Endpunkt in Symplcity-HTN2 war die Änderung des Blutdrucks bei der Arztvisite. Dieser Parameter widerspiegelt das gesamthafte Blutdruckverhalten eines Patienten aber nur unvollständig. Wichtige Charakteristika der Blutdruckeinstellung sind natürlich auch der Blutdruck zuhause während des Tages und während der Nacht (und das sich daraus ergebende Dipping-Verhalten), das Ausmaß des morgendlichen Blutdruckanstiegs, der mittlere Blutdruck über 24 Stunden sowie die Blutdruckvariabilität. Epidemiologische Beobachtungsdaten zeigen, dass besonders eine Blutdrucksteigerung während der Nacht mit einer ungünstigen Prognose einhergeht [13]. Non-Dipper (also Patienten ohne adäquate Blutdrucksenkung während der Nacht) haben ein mehr als 2,5-faches Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit als Dipper, Menschen, deren Blutdruck in der Nacht niedriger ist als am Tag [14]. Noch höher ist das Risiko bei den „reverse dippers“ (Patienten, deren Blutdruck in der Nacht ansteigt); das Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis ist bei ihnen fast 4x so hoch wie bei Dippers [14].

Im Kontext der renalen Sympathikusdenervation ist dabei wichtig, dass „non dipping“ und „reverse dipping“ mit einer erhöhten sympathischen Aktivierung assoziiert sind [15]. Renale Sympathikusdenervation senkt die Sympathikus-Aktivierung; eine Verbesserung des Dipping-Verhaltens durch die Intervention erscheint deshalb nicht unerwartet.

■ Wirkung der renalen Sympathikusdenervation auf Herz, Nieren und Stoffwechsel

In Bezug auf die Sicherheit der renalen Sympathikusdenervation sind neben akuten und langfristigen lokalen Komplikationen die Belastungstoleranz und das Blutdruckver-

halten unter Belastung sowie die orthostatische Regulation nach dem Eingriff von großer Bedeutung. Der systolische Blutdruck unter Belastung (der bei Kontrollpatienten bei 220 mmHg und darüber liegen kann) wird durch die renale Sympathikusdenervation signifikant gesenkt [16]. In Bezug auf die Herzfrequenz kann nach der renalen Sympathikusdenervation eine geringe Abnahme der mittleren Ruhefrequenz beobachtet werden, der erwünschte Herzfrequenzanstieg unter Belastung und damit die Belastungstoleranz bleiben aber erhalten. Auch die orthostatische Regulation wird nicht beeinträchtigt [16].

Harte klinische Endpunktdaten wie eine Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte, der kardiovaskulären Mortalität oder der Gesamtmortalität liegen für die renale Sympathikusdenervation noch nicht vor. Eine rezente Publikation zeigt aber, dass die renale Sympathikusdenervation die linksventrikuläre Hypertrophie reduziert und die diastolische linksventrikuläre Funktion signifikant verbessert [17].

Sehr vielversprechend ist die renale Sympathikusdenervation auch hinsichtlich der Nierenfunktion: Ein hoher systolischer Blutdruck ist mit einer stark beschleunigten Abnahme der glomerulären Filtrationsrate assoziiert [18], eine hohe Sympathikusaktivität korreliert mit einer schlechten renalen Clearance [19]; die Sympathikusaktivität ist extrem hoch bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung [20] und bei Nierentransplantations-Patienten [21]. Sowohl Blutdruck als auch Sympathikusaktivität werden durch die renale Sympathikusdenervation reduziert. Eine rezente Arbeit aus der Arbeitsgruppe von Professor Böhm zeigt eine Abnahme der Mikroalbuminurie nach renaler Sympathikusdenervation.

Adipositas ist ein Hauptrisikofaktor für arterielle Hypertonie; zusammen mit der bauchbetonten Adipositas ist ein erhöhter Blutdruck eines der definierenden Stigmata des Metabolischen Syndroms [22]. Ein erhöhter Sympathikotonus ist ein wesentliches Bindeglied zwischen Adipositas und Hypertonie [23]: Die mit Adipositas assoziierte Insulinresistenz führt zu Hyperinsulinämie sowie zur Freisetzung von Zytokinen, welche das sympathische Nervensystem stimulieren. Umgekehrt führt die Sympathikusaktivierung über eine durch Vasokonstriktion bedingte Minderperfusion des Skelettmuskels und andere Mechanismen zu einer weiteren Steigerung der Insulinresistenz.

Mehr noch als die Hypertonie selbst ist Typ-2-Diabetes mit einer erhöhten Sympathikusaktivität assoziiert; Patienten mit der (häufigen) Kombination von Typ-2-Diabetes und arterieller Hypertonie haben eine besonders ausgeprägte Überaktivität des sympathischen Nervensystems [24]. Prospektive epidemiologische Daten zeigen, dass Menschen mit ausgeprägter sympathischer Reaktivität zur Entwicklung von Insulinresistenz und erhöhte Glukosewerte neigen [25]. Darüber hinaus ist der Anteil von Patienten mit Diabetes bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie besonders hoch [26]. Auf der Basis dieser Beobachtungen kann die Hypothese formuliert werden, dass eine Reduktion der Sympathikusaktivität durch renale Sympathikusdenervation die Insulinsensitivität und den Glukosestoffwechsel verbessert. Tatsächlich belegt eine Arbeit aus der Arbeitsgruppe von Professor Böhm, dass die

renale Sympathikusdenervation Nüchtern-glukose und Nüchterninsulin signifikant senkt und damit die Insulinsensitivität signifikant verbessert [27].

■ Schlussfolgerung

Professor Böhm fasst zusammen, dass die katheterbasierte renale Sympathikusdenervation bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie machbar und sicher ist, zu signifikanten und anhaltenden Blutdruckreduktionen führt und günstige Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel, auf die linksventrikuläre Hypertrophie und möglicherweise auch auf die Nierenfunktion hat.

Literatur:

1. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: Its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Hear J* 2012; 33: 1058–66.
2. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 217–22.
3. Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, Rostrup M. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: An 18-year follow-up study. *Hypertension* 2008; 52: 336–41.
4. Staessen JA, Kuznetsova T, Stolarz K. Hypertension prevalence and stroke mortality across populations. *JAMA* 2003; 289: 2420–2.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American heart association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
7. Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H. Renal denervation for hypertension. *JACC* 2012; 5: 249–58.
8. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, D'Angelo GJ. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension. *Ann Surg* 1953; 138: 532–47.
9. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *JAMA* 1953; 152: 1501–4.
10. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
11. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
12. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the simplicity htn-2 trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
13. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115: 2145–52.
14. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The ohasama study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201–7.
15. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: Achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690–7.
16. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1176–82.
17. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *JACC* 2012; 59: 901–9.
18. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National kidney foundation hypertension and diabetes executive committees working group. *Am J Kid Dis* 2000; 36: 646–61.
19. Despas F, Detis N, Dumonteil N, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: Role of chemoreflex activation. *J Hypertens* 2009; 27: 1849–54.
20. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912–8.
21. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974–9.
22. Saeely CH, Rein P, Drexel H. The metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes: Experiences with the new diagnostic criteria from the international diabetes federation. *Horm Metab Res* 2007; 39: 642–50.
23. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J* 2008; 7: 10.
24. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 3097–101.
25. Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: An 18-year follow-up study. *Metabolism* 2008; 57: 1422–7.
26. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the anglo-scandinavian cardiac outcome trial (ascot): A risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011; 29: 2004–13.
27. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940–6.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Christoph Saeely
Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch und VIVIT Institut
A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47
E-Mail: christoph.saeely@lkhf.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung