

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

**Katheterbasierte renale
Sympathikus-Denervation zur
Behandlung der therapierefraktären
Hypertonie - Eine kritische
Übersicht zu einer
vielversprechenden Therapie**

Schillinger M

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2011;

8 (3), 10-12

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Katheterbasierte renale Sympathikus-Denervation zur Behandlung der therapierefraktären Hypertonie – Eine kritische Übersicht zu einer vielversprechenden Therapie

M. Schillinger

Kurzfassung: Die katheterbasierte renale Denervation stellt eine vielversprechende, derzeit jedoch noch experimentelle Methode zur Behandlung der refraktären Hypertonie dar. Der vorliegende Übersichtsartikel fasst die aktuelle Studienlage zusammen und beleuchtet einige kritische und ungeklärte Aspekte der Methode.

Schlüsselwörter: Niere, Sympathikus, Denervation, Katheter, Ablation, Bluthochdruck

Abstract: Percutaneous Renal Denervation Therapy. Catheter-based renal denervation therapy is a promising, but still experimental new technology for treatment of refractory hy-

pertension. The following article summarizes current studies on this topic and elutes critical and unresolved issues in the field. **Z Gefäßmed 2011; 8 (3): 10–2.**

Key words: renal, denervation, hypertension, catheter based

■ Hintergrund

Die arterielle Hypertonie mit ihren Folgeerkrankungen stellt eines der größten gesundheitspolitischen Probleme unserer Gesellschaft dar. Trotz zahlreicher pharmakologischer Ansätze erreichen in der Praxis nur etwa 50 % der Patienten ihren Blutdruckzielwert. Vor allem die refraktäre Hypertonie mit anhaltend hohen Blutdruckwerten trotz antihypertensiven Vielfach-Kombinationen setzt die Patienten einem extrem hohen Infarkt- und Insultrisiko aus. Für Patienten mit refraktärer Hypertonie gibt es derzeit außer einer Eskalation der Pharmakotherapie keine alternative Therapieoption.

Die sympathische Innervation der Nieren scheint in der Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie eine entscheidende Rolle zu spielen. Eine (chirurgische) sympathische Denervation der Nieren wird seit Langem als vielversprechende experimentelle Methode in der Behandlung der Hypertonie diskutiert. Die sympathische Innervation der Nieren entspringt zwischen Th12 und L1 und folgt den Nierenarterien zu den Nieren. Die Nervenfasern liegen in der Adventitia der Nierenarterien und sind daher einem endovaskulären Verfahren zugänglich. Vor dem Hintergrund dieser Anatomie wurde nun ein vielversprechendes Verfahren zur perkutanen endovaskulären sympathischen Denervation der Nierenarterien entwickelt. Der folgende Artikel gibt hierzu einen Überblick.

■ Methode der perkutanen katheterbasierten sympathischen Denervation

Ardian Inc. (nunmehr von Medtronic übernommen) entwickelte ein perkutanes Kathetersystem zur Hochfrequenzablation sympathischer Nervenstränge in den Nierenschlagadern (Abb. 1). Über einen inguinalen Zugang erfolgt eine

Sondierung der Nierenarterien und nachfolgend eine sequentielle (jeweils 4–5-malige) HF-Ablation beider Nierenarterien unter Rotation des HF-Ablations-Katheters jeweils um eine Viertel-Umdrehung (Abb. 2). Zusätzlich wird der Ablations-Katheter longitudinal verschoben, um einer zirkumferenten Ablation vorzubeugen, da man hier Strikturen oder Aneurysmen befürchtet. Durch die Ablation werden die sympathischen Nervenfasern in der Adventitia lokal derart verändert,



Abbildung 1: Perkutaner Hochfrequenz-Ablationskatheter von Ardian Inc. Nachdruck mit Genehmigung von Medtronic Österreich GmbH.

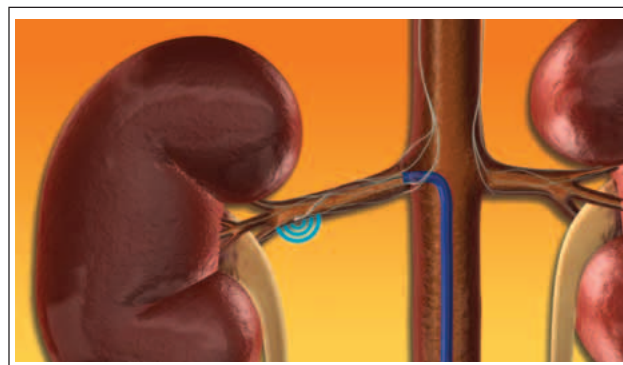


Abbildung 2: Schema einer perkutanen HF-Ablation der Nierenarterien. Nachdruck mit Genehmigung von Medtronic Österreich GmbH.

Eingelangt und angenommen am 2. August 2011
Aus der Wiener Privatklinik

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. PD Dr. Martin Schillinger, Facharzt für Innere Medizin, Angiologie und Kardiologie, Wiener Privatklinik, A-1090 Wien, Pelikangasse 9–15; E-Mail: martin.schillinger@meduniwien.ac.at

dass eine Impulsübertragung über das sympathische Nervensystem in diesem Bereich (dauerhaft) ausgeschaltet wird. Durch Modulation der renalen sympathischen Afferenzen soll eine anhaltende Blutdrucksenkung erzielt werden. Die Prozedur dauert bilateral etwa 40 Minuten und ist für die Patienten schmerzhaft, muss daher in Sedoanalgesie durchgeführt werden.

■ Studienergebnisse

Neben bereits zahlreichen Fallberichten und Kleinserien wurden bisher 3 wesentliche Studien zu dieser Thematik publiziert: Die First-in-man- (FIM-) Symplicity-HTN-1-Studie inklusive der erweiterten FIM-Kohorte mit 24-Monats-Ergebnissen, die randomisierte Symplicity-HTN-2-Studie sowie zuletzt eine Pilotstudie zur Beeinflussung des Glukosestoffwechsels bei Patienten mit refraktärer Hypertonie.

Aus der Symplicity-HTN-1-Studie wurden zuletzt vielversprechende 24-Monats-Ergebnisse aus einer erweiterten Kohorte berichtet [1]. Ursprünglich beinhaltete die FIM-Kohorte 45 Patienten mit resistenter Hypertonie (systolisch > 160 mmHg unter zumindest antihypertensiver Tripletherapie und Einnahme eines Diuretikums). Nun wurde die Patientenzahl auf 153 Teilnehmer in 19 Zentren in Australien, Europa und den USA erweitert, die Patienten wurden über 2 Jahre nachbeobachtet. Mittleres Alter der Patienten war 57 Jahre, 39 % Frauen, 31 % waren Diabetiker, 22 % hatten eine KHK. Zum Einschlusszeitpunkt war der Durchschnittsblutdruck 176/98 mmHg (SD 17/15) und im Mittel waren 5 Antihypertensiva verordnet. Die mittlere HF-Ablationszeit wurde mit 38 Minuten angegeben. Bei 97 % der Patienten verlief der Eingriff komplikationslos, bei 3 Patienten entstanden inguinale Pseudoaneurysmen an der Punktionsstelle, bei einem Patienten trat eine Nierenarteriendissektion auf. Alle Komplikationen konnten ohne dauerhafte Schäden für den Patienten beherrscht werden. Nach der Intervention wurden im Schnitt deutlich niedrigere Blutdruckwerte gemessen, nach 6, 12 und 24 Monaten wurde eine Blutdrucksenkung um 25/11, 23/11 und 32/14 mmHg angegeben. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass die Therapie eine über 2 Jahre anhaltende und beträchtliche Blutdrucksenkung bei diesen schwer einstellbaren Patienten brachte, ohne wesentliche Komplikationen.

Die Symplicity-HTN-2-Studie war eine randomisiert-kontrollierte Studie, welche in einer Dezember-Ausgabe von *The Lancet* 2010 berichtet wurde [2]. 106 Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie und einem Ausgangsblutdruck von > 160 mmHg systolisch (< 150 mmHg bei Diabetikern) und einer antihypertensiven Therapie mit mindestens 3 Medikamenten wurden zu sympathischer Denervation und Beibehaltung der Medikamente (Studiengruppe) oder nur Beibehaltung der Medikamente (Kontrollgruppe) randomisiert. Die Studie war nicht verblindet und es gab keine „sham-procedure“. Der primäre Studienendpunkt war eine ambulante Blutdruckmessung (im Sitzen) nach 6 Monaten. 24 Zentren nahmen an der Studie teil. In der Studiengruppe war der Blutdruck nach 6 Monaten signifikant niedriger (im Mittel um 32/12 mmHg), im Vergleich zum Ausgangsblutdruck (im Mittel 178/96 mmHg). In der Kontrollgruppe fand sich keine signifi-

kante Blutdrucksenkung (im Mittel 1/0 mmHg) im Vergleich zum Ausgangsblutdruck (im Mittel 178/97 mmHg). Zwischen den Gruppen zeigte sich nach 6 Monaten ein signifikanter Blutdruckunterschied zugunsten der Studiengruppe, deren Blutdruck im Mittel um 33/11 mmHg niedriger war als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Nach 6 Monaten hatten 84 % der Patienten in der Studiengruppe einen um zumindest 10 mmHg niedrigeren Blutdruck, im Vergleich zu nur 35 % in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). In der Studiengruppe traten keine Komplikationen auf, bei einem Patienten wurde nach 6 Monaten eine mögliche Progression der atherosklerotischen Grunderkrankung der Nierenarterien beobachtet. Die Autoren folgerten, dass die katheterbasierte, renale, sympathische Denervation eine sichere und effektive Methode zur Blutdruckreduktion bei Patienten mit refraktärer Hypertonie sei.

Zuletzt wurde in einer Mai-Ausgabe von *Circulation* 2011 eine Pilotstudie zur Untersuchung des Einflusses der renalen sympathischen Denervation auf den Glukosestoffwechsel von Patienten mit Hypertonie präsentiert [3]. Hierzu wurden 50 Patienten eingeschlossen, wovon 37 eine katheterbasierte renale Denervation hatten und 13 Patienten als Kontrollgruppe untersucht wurden. Alle Patienten wurden über 3 Monate nachbeobachtet, neben den Blutdruckwerten wurden auch Parameter des Glukosestoffwechsels wie Nüchtern-BZ, HbA1c, C-Peptide, Insulinspiegel, oraler Glukosetoleranztest und ein Homöostase-Modell für Insulinresistenz erhoben. Neben der bereits erwarteten signifikanten Senkung der Blutdruckwerte nach 3 Monaten (im Mittel um 32/12 mmHg) zeigte sich in der Behandlungsgruppe eine signifikante Verbesserung aller Parameter des Glukosestoffwechsels. Die Autoren schließen aus dieser Beobachtung, dass die sympathische renale Denervation neben der Blutdrucksenkung auch eine (Glukose-)Stoffwechsoptimierung für kardiovaskuläre Risikopatienten bringen könnte.

■ Diskussion

Die renale sympathische Denervation ist mit Sicherheit der potenziell vielversprechendste Fortschritt in der Therapie der arteriellen (refraktären) Hypertonie. Die in den oben zitierten Studien gemessenen Blutdruckveränderungen entsprechen dem, was moderne Pharmaka in Form einer Tripletherapie (z. B. Kombination Sartan, Ca-Antagonist und Thiazid-Diuretikum) in einer Tablette erreichen können, dies allerdings durch einen einzigen Eingriff, einem relativ geringen Komplikationsrisiko und mit einer Haltbarkeit von scheinbar zumindest 2 Jahren. Berücksichtigt man die Probleme potenzieller Medikamentennebenwirkungen über eine Therapiedauer von 2 Jahren sowie die bekannten Probleme der Compliance (Werden die Medikamente auch wirklich konsequent eingenommen?) in der Therapie der Hypertonie, so könnte dieses neue Verfahren ein möglicher Durchbruch, eine „game-changing technology“ sein. Durch Studien in größeren Populationen abzusichernde Vorteile dieser Technologie wären:

- anhaltende Blutdrucksenkung wie durch medikamentöse Tripletherapie
- Wegfall des Compliance-Problems
- kein Nebenwirkungsrisiko nach erfolgreicher Intervention
- langfristige Kostenersparnis durch Medikamentenreduktion

Bei allem Enthusiasmus für dieses Verfahren müssen jedoch einige Limitationen oder zumindest derzeit ungeklärte Punkte diskutiert werden:

1. Bisher entspricht keine durchgeführte Studie dem höchsten wissenschaftlichen Standard (randomisiert, kontrolliert, doppelt-verblindet), vor einer breiten Einführung der Methode als Standard in der Hypertoniebehandlung ist eine solche Studie in einer großen Patientenkohorte inklusive Verblindung und „sham-procedure“ unbedingt zu fordern. Ein Placeboeffekt der Therapie auf die Blutdruckregulation kann sonst nicht ausgeschlossen werden. Hier soll auch erwähnt werden, dass die Blutdruckregulation in den leider nur zum Teil in den Studien durchgeführten 24-h-Blutdruckmessungen wesentlich geringer ausgefallen war als in den einmaligen Messungen, welche als Studienendpunkte definiert waren.
2. In den vorliegenden Studien wurden ausschließlich Patienten mit refraktärer Hypertonie behandelt, welche im Schnitt einer medikamentösen 5-fach-Therapie bedurften und unter dieser Therapie katastrophale Blutdruckwerte zeigten. Patientenselektion ist ein entscheidender Faktor, die Wirkung der Therapie auf den „durchschnittlichen“ Hypertoniker muss erst untersucht werden.
3. Es ist völlig unklar, ob durch die Therapie eine Reduktion der Medikamente vorgenommen werden kann. Die bisher durchgeführten Studien zielten lediglich auf eine Verbesserung der Blutdruckregulation unter Beibehaltung der Medikamente ab.
4. Langzeitbeobachtungen müssen das Nebenwirkungspotenzial der Methode klären, die Symplicity-HTN-2-Studie zeigt als möglicherweise beunruhigendes Signal eine Atheroskleroseprogression in der Nierenschlagader bei einem Patienten – vaskuläre Schrumpfnieren nach 5 Jahren wären dann der therapeutische Albtraum, den es vor einer breiteren Anwendung auszuschließen gilt.
5. Es müssen technische Limitation des derzeit verfügbaren Ardian-Device verbessert werden, eine zirkuläre und damit gleichmäßige HF-Ablation in einem Ablationsschritt wäre wünschenswert und technisch vermutlich realisierbar.
6. Es gilt, die in der Einmal-Messung beobachtete Blutdruckreduktion durch 24-h-Messungen zu objektivieren, denn nur über das Ausmaß der Blutdrucksenkung definiert sich die Praktikabilität der Methode. Mit anderen Worten: Nur wenn sich das große Ausmaß des blutdrucksenkenden Potenzials zweifelsfrei objektivieren lässt (anhaltende Blutdrucksenkung im Bereich von 30/10 mmHg), wäre die Methode als bahnbrechend anzusehen. Bei einer deutlich geringen Reduktion (z. B. im Bereich der Wirkung eines einzelnen Pharmakons) würde die Methode sicherlich wesentlich geringere Bedeutung erlangen.

7. Es wird kritisiert, dass die bestehende antihypertensive Wirkung in den Symplicity-HTN-Studien durch Fehlen eines Aldosteron-Antagonisten in einer großen Zahl der Patienten (nur 17 % der Patienten erhielten ein entsprechendes Medikament) möglicherweise insuffizient war.
8. Dies ist vielleicht am wichtigsten: Man muss natürlich hinterfragen, warum die Nieren physiologischerweise über eine sympathische Innervation verfügen und welche langfristigen Konsequenzen deren Ausschaltung bedeutet. Kritische Stimmen warnen vor einer mittelfristig drohenden Proteinurie, Hyperfiltration und Verlust der Nierenfunktion, wie sie beim diabetischen Patienten mit neuropathischer Schädigung des sympathischen Nervensystems zu beobachten wäre.

■ Zusammenfassung

Die perkutane, endovaskuläre, katheterbasierte sympathische Denervation der Nierenarterien stellt eine vielversprechende Behandlungsmethode der arteriellen Hypertonie dar. Vor einer breiteren Anwendung außerhalb kontrollierter Studien müssen jedoch Effektivität, Sicherheit, Haltbarkeit und Aspekte der Patientenselektion geklärt werden.

■ Relevanz für die Praxis

Die katheterbasierte renale Sympathikus-Denervation ist eine neue und vielversprechende Methode zur Behandlung der refraktären Hypertonie. Aufgrund zahlreicher ungeklärter Aspekte – vor allem hinsichtlich Langzeitwirkung und Nebenwirkungen – ist ein Einsatz in der Praxis außerhalb kontrollierter Studien derzeit jedoch noch nicht gerechtfertigt

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
2. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
3. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)