

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Interindividuelle renale

Sympathektomie zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie

Mahfoud F, Kindermann M, Ukena C

Sobotka PA, Kindermann I

Schlaich M, Böhm M

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2010; 14

(3), 18-20

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Interventionelle renale Sympathektomie zur Behandlung der therapieresistenten Hypertonie

F. Mahfoud¹, M. Kindermann¹, C. Ukena¹, P. A. Sobotka², I. Kindermann¹, M. Schlaich³, M. Böhm¹

Kurzfassung: Die Ursachen einer therapieresistenten Hypertonie sind multifaktoriell bedingt, wobei die Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine entscheidende pathophysiologische Rolle spielt. Erste Daten zeigen, dass mit der Durchführung einer interventionellen renalen sympathischen Denervation mittels Hochfrequenzablation bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie eine signifikante Reduktion der Sympathikusaktivität sowie eine deutliche und nachhaltige Blutdrucksenkung erzielt werden kann. Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Symplicity-HTN-2-Studie werden wichtige Erkenntnisse in Bezug auf Effektivität und Langzeitsicherheit des neuen Therapieverfahrens liefern. Das

plausible pathophysiologische Konzept und die sichere und effiziente Anwendung eröffnen weitere Einsatzgebiete.

Schlüsselwörter: Therapieresistente arterielle Hypertonie, Sympathikus, interventionelle Behandlung, Nierenarteriendenerivation.

Abstract: Interventional Renal Denervation for Resistant Hypertension. Overactivity of the sympathetic nervous system has been identified as one of the main contributors to the complex pathophysiology of resistant hypertension and the development of comorbidities. There is evidence that catheter-based renal sympathetic denervation can

lower central sympathetic outflow, reduce whole-body norepinephrine spillover and is associated with substantial and sustained reduction in blood pressure. The results of the randomised controlled „Symplicity HTN-2“ trial are required to definitively determine the role of this new method. Interventional sympathetic renal denervation is safe and effective and might be helpful in the management of patients with therapy-resistant hypertension and concomitant comorbidities. **J Hyperton 2010; 14 (3): 18–20.**

Key words: Treatment-resistant hypertension, sympathetic nervous system, interventional approach, renal nerve ablation.

■ Einleitung

Mit einer Prävalenz von etwa 25 % gehört die arterielle Hypertonie zu den häufigsten chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ist einer der führenden Risikofaktoren für kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität [1]. Trotz der vielfältigen medikamentösen Therapieoptionen ist die Zahl der Patienten mit leitliniengerechter Blutdruckeinstellung nach wie vor niedrig. Lässt sich unter einer Therapie mit 3 antihypertensiven Substanzklassen keine ausreichende Blutdruckeinstellung erzielen (Blutdruck < 140/90 mmHg und – in jüngster Zeit angezweifelt – < 130/80 mmHg bei Diabetikern und bei Patienten mit Nierenerkrankung oder einer kardiovaskulären Vorerkrankung), spricht man von einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie [2]. Diese Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko sind in der Regel älter, übergewichtig, weisen häufig einen langjährig schlecht eingestellten Bluthochdruck und eine gestörte Glukosestoffwechsellage mit Diabetes mellitus auf [2].

■ Hintergrund und Pathophysiologie

Die Ursachen einer therapieresistenten Hypertonie sind multifaktoriell bedingt [2]. Pathophysiologisch kommt der Überaktivität des sympathischen Nervensystems sowohl bei der Blutdrucksteigerung als auch bei der häufigen Entwicklung von Endorganschäden und Komorbiditäten eine entscheidende Rolle zu [3, 4]. Die Insertion des sympathischen Nervensystems an den Nieren erfolgt über thorakolumbal ($\text{Th}_{10}\text{--L}_1$) aus dem Grenzstrangganglion austretenden Nervenfasern, die

sich netzartig um die Nierengefäße legen und bis in die Adventitia eindringen. Aus tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen ist bekannt, dass die Aktivität des gesamten sympathischen Nervensystems maßgeblich von den afferenten renalen Nervenfasern bestimmt wird [5]. Eine renale Ischämie oder eine Erhöhung der Adenosinkonzentration führt über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und/oder über eine Abnahme der Stickstoffmonoxidkonzentration zu einer Stimulation afferenter sympathischer Nervenfasern. Efferente renale sympathische Nervenfasern wiederum stimulieren über β_1 -Adrenorezeptoren die Reninfreisetzung im juxtaglomerulären Apparat [6], über α_{1B} -Adrenorezeptoren die Resorption von tubulärem Natrium [7] und über α_{1A} -Adrenorezeptoren eine renale Vasokonstriktion mit konsekutiver Abnahme des renalen Blutflusses [8, 9]. Des Weiteren sind die efferenten Nervenfasern an der Endorganwirkung des Sympathikus beteiligt. An der Leber stimulieren sie die Glukoneogenese, am Herzen führen sie zu linksventrikulärer Hypertrophie und Ischämie, an den Gefäßen zu Vasokonstriktion und Atherosklerose und an den Nieren aktivieren sie das RAAS mit konsekutiver Natriumretention, Hypervolämie und Proteinurie [10]. Sowohl die afferenten als auch die efferenten Nervenfasern und deren Interaktion an den Nieren führen zu einer Progression der Hypertonie. Dass hier potenzielle invasive therapeutische Ansätze zur Behandlung der schweren arteriellen Hypertonie liegen, ist lange bekannt. Als *Ultima Ratio* zur Behandlung der malignen Hypertonie galt bis in die 1950er-Jahre eine operative subdiaphragmatische Splanchniektomie [11]. Durch diesen Eingriff konnten drastische Blutdrucksenkungen erzielt werden. Postoperative Komplikationen wie Gangunsicherheit, orthostatische Hypotension, Synkopen, Inkontinenz und gastrointestinale Nebenwirkungen schränkten die Anwendung jedoch deutlich ein [12].

■ Klinische Daten

Mit der interventionellen renalen Sympathikusdenervation steht ein neuartiges Verfahren zur selektiven renalen Sympa-

Eingelangt am 17. März 2010; angenommen nach Revision am 2. Juni 2010

Aus ¹der Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland;

²The Ohio State University and Ardan Inc., Columbus and Palo Alto, USA;

³Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, VIC, Australien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Felix Mahfoud, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, D-66421 Homburg/Saar, Kirrberger Straße 1; E-Mail: felix.mahfoud@uks.eu

thektomie zur Verfügung. In die internationale multizentrische Symplicity-HTN-1-Studie wurden im Zeitraum von Juni 2007 bis November 2008 insgesamt 50 Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie eingeschlossen [13]. Primäre Endpunkte der Untersuchung waren die blutdrucksenkende Wirkung sowie die periprozedurale und Langzeitsicherheit des Eingriffs. Als sekundäre Endpunkte wurden die postprozedurale renale Funktion und Noradrenalin-Spillover-Rate definiert. 45 Patienten im Alter von 37–76 Jahren mit durchschnittlich 4,7 antihypertensiven Medikamenten wurden einer interventionellen Sympathektomie unterzogen. Spiralförmig über das Gefäß verteilt, im Abstand von mindestens 5 mm, wurde eine Hochfrequenzablation an mindestens 4 Punkten in den Positionen superior, posterior, inferior und anterior für 2 min. mit 8 W mittels des hierfür in die A. renalis eingebrachten Symplicity™-Ablationskatheters durchgeführt (Abb. 1). Im Anschluss an die Sympathikusdenervation erfolgte zum Ausschluss einer relevanten Stenose oder Dissektion des Nierengefäßes eine Renovasographie. Nachfolgend wurde die Prozedur in gleicher Weise an der kontralateralen Niere durchgeführt.

Die Patienten wurden 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten nach dem Eingriff nachuntersucht. Bereits nach einem Monat konnte in der Behandlungsgruppe eine signifikante Blutdrucksenkung dokumentiert werden (–14 mmHg systolisch, –10 mmHg diastolisch, $p = 0,026$, $n = 41$). Dieser Effekt nahm über den Nachbeobachtungszeitraum kontinuierlich zu und lag nach 12 Monaten bei –27/–17 mmHg ($p = 0,026$) bei unveränderter antihypertensiver Medikation (Abb. 2). Dass die selektive renale Denervation zu einer Abnahme der Aktivität des Sympathikus führt, konnte durch eine Reduktion der renalen Noradrenalin-Spillover-Rate um 47 % ($n = 10$) bestätigt werden, sie korrelierte mit einer signifikanten Blutdruckreduktion (–22/–12 mmHg) nach 6 Monaten. Ein Jahr nach dem Eingriff konnte die Zahl der Patienten mit leitliniengerechter Blutdruckeinstellung von 0 % auf 44 % erhöht werden. Die interventionelle Sympathektomie dauerte im Median 38 Minuten (34–48 Minuten). Da die sympathischen Nervenfasern von C-Schmerzfasern begleitet werden, traten während der Hochfrequenzstromabgabe erwartungsgemäß Schmerzen auf, die eine Analgosedierung mit Morphin und Midazolam notwendig machten. Nach Beendigung der Radiofrequenzablation sistierten die Schmerzen sofort. Bei 43 der 45 Patienten verlief die Denervation ohne Komplikationen. Durch die Insertion des Katheters wurde bei



Abbildung 2: Systolische (weiß) und diastolische (rot) Blutdruckreduktion 1, 3, 6, 9 und 12 Monate nach interventioneller renaler Sympathikusdenervation. Reprinted from [The Lancet, vol 373, no 9671, Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M, Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study, 1275–81], © 2009, with permission from Elsevier.

einem Patienten eine Dissektion der Nierenarterie verursacht. Diese war nicht mit der Radiofrequenzablation assoziiert und konnte mittels Stenting folgenlos behandelt werden. Bei einem weiteren Patienten war es im Bereich der Punktionsstelle zu einem Pseudoaneurysma gekommen, das konservativ behandelt werden konnte. Renovasographisch und magnetresonanztomographisch konnte 6 Monate postprozedural eine hämodynamisch relevante Stenose der Nierenarterien ausgeschlossen werden. Die renale Funktion, gemessen an der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), änderte sich nach dem Eingriff nicht signifikant. Auch relevante Elektrolytverschiebungen und orthostatische Dysregulationen traten nicht auf. Aufgrund von anatomischen Gegebenheiten (Nierenarterienstenose, dominante Polararterie, Nierenarterienmorphologie, etc.) konnte der Eingriff bei 5 Patienten nicht durchgeführt werden. Diese wurden als Kontrollgruppe geführt, in der der Blutdruck über den Beobachtungszeitraum kontinuierlich anstieg (+26/+17 mmHg nach 9 Monaten, $n = 5$).

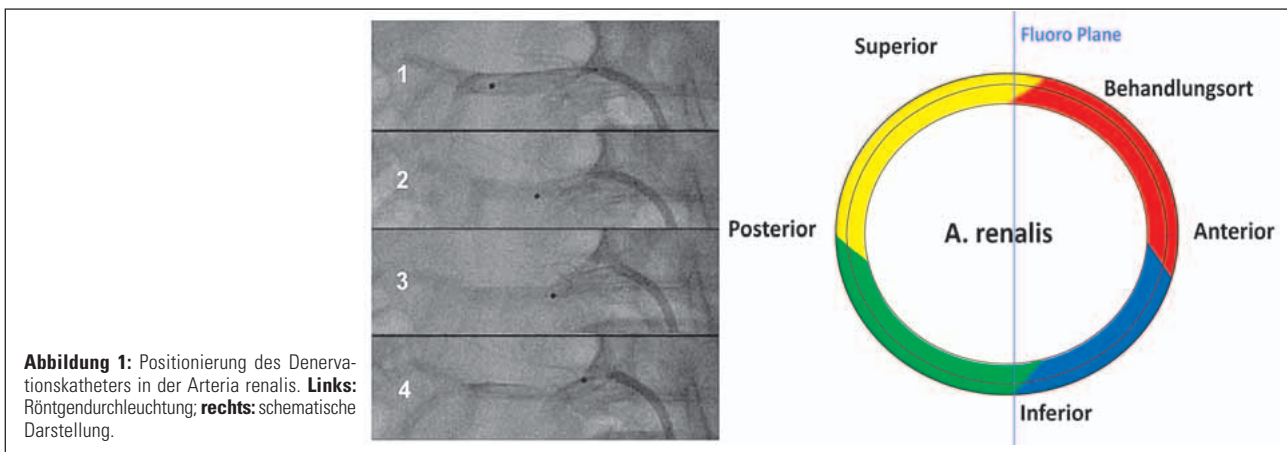


Abbildung 1: Positionierung des Denervationskatheters in der Arteria renalis. Links: Röntgendurchleuchtung; rechts: schematische Darstellung.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Mit der Durchführung einer interventionellen, renalen sympathischen Denervation bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie kann eine deutliche und nachhaltige Blutdrucksenkung sowie eine Reduktion der Sympathikusaktivität erzielt werden [13, 14]. Das plausible pathophysiologische Konzept und die sichere, einfache und effiziente Anwendung machen diesen Eingriff zu einer sinnvollen Behandlungsoption und eröffnen neue risikofaktormodulierende therapeutische Ansätze. Weitere randomisierte klinische Studien sind notwendig, um den klinischen Stellenwert und Nutzen dieses neuen interventionellen Verfahrens genauer zu evaluieren. Daher wird die internationale multizentrische randomisierte Symplicity-HTN-2-Studie (National Investigator: Prof. Dr. M. Böhm, Homburg/Saar) durchgeführt, an der ausgewählte deutsche Zentren teilnehmen. In die prospektive Studie wurden insgesamt 180 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eingeschlossen, bei denen trotz einer 3-fach antihypertensiven Therapie keine leitliniengerechte Blutdrucksenkung (Gelegenheitsblutdruck > 160 mmHg systolisch, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 > 150 mmHg) zu erzielen war. Die Patienten wurden entweder in eine Kontroll- (Fortführung der medikamentösen Therapie) oder in eine Behandlungsgruppe randomisiert. Nach 6 Monaten besteht für die Patienten der Kontrollgruppe die Möglichkeit des Cross-overs mit Durchführung einer Sympathikusdenervation analog zur Behandlungsgruppe. Primärer Endpunkt der Studie ist die Änderung des systolischen Blutdrucks 6 Monate nach der Randomisierung. Die Rekrutierungsphase der Studie ist abgeschlossen. Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse kann im Herbst 2010 gerechnet werden. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Anwendbarkeit einer Weiterentwicklung des Ablationskatheters mit steuerbarem Kopf (Symplicity-FLEX™) wird in der aktuellen Symplicity-HTN-FLEX-Studie untersucht. Die Ergebnisse der laufenden Studien werden weitere wichtige Erkenntnisse in Bezug auf Langzeitsicherheit, Effektivität und Identifikation von Non-Respondern liefern. Zunächst bleibt dieses neuartige Verfahren eine Therapieoption für Patienten mit schwer einstellbarer arterieller Hypertonie. Eine endgültige Bewertung des noch experimentellen Verfahrens wird erst nach Abschluss großer randomisierter Studien möglich sein.

Interessierten Kollegen steht der Autor unter der angegebenen Korrespondenzadresse für weitere Informationen zur Verfügung.

Alle Autoren haben Geld zur Durchführung von klinischen Studien erhalten. Darüber hinaus bestehen keine Interessenkonflikte. PAS ist Mitarbeiter von Ardian, Inc.

■ Relevanz für die Praxis

Mit der renalen Sympathikusdenervation steht uns ein neues und vielversprechendes interventionelles Verfahren zur Behandlung von Patienten mit nicht einstellbarem Bluthochdruck zur Verfügung. Die Prozedur ist sicher und führt neben einer deutlichen und anhaltenden Blutdrucksenkung auch zu einer Reduktion der zentralen Sympathikusaktivität. Die Ergebnisse randomisierter Studien werden wichtige Erkenntnisse zur endgültigen Bewertung des noch experimentellen Verfahrens liefern.

Literatur:

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. 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.
3. Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 140S–146S.
4. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, Hastings J, Aggarwal A, Esler MD. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.
5. Schlaich MP, Socratous F, Hennebray S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicki N, Esler MD, Lambert GW. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 933–9.
6. Zanchetti AS. Neural regulation of renin release: experimental evidence and clinical implications in arterial hypertension. *Circulation* 1977; 56: 691–8.
7. Bell-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J Clin Invest* 1976; 57: 1104–7.
8. Kon V. Neural control of renal circulation. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 33–43.
9. DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R633–R641.
10. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54: 1195–201.
11. Peet MM. Results of subdiaphragmatic splanchnicectomy for arterial hypertension. *N Eng J Med* 1947; 236: 270–6.
12. Doumas M, Douma S. Interventional management of resistant hypertension. *Lancet* 2009; 373: 1228–30.
13. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
14. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–4.

Dr. med. Felix Mahfoud

2000–2006 Studium der Medizin in Frankfurt/Main. Seit 2007 wissenschaftlicher Assistent der Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes. Seit 2009 Vorstandsmitglied des Forums Junge Hypertensiologie der Deutschen Hochdruckliga DHL. Seit 2010 Nukleusmitglied der AG Herz und Niere der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)