



Renale Sympathikusdenervation

Renal Sympathetic Denervation

Frage

Einem Patienten, der trotz Vierfachtherapie (ACE-Hemmer, Thiaziddiuretikum, Calciumantagonist und Betablocker) immer noch einen ungenügend eingestellten Bluthochdruck aufweist, wurde vom Facharzt angeboten, sich im Ausland einer renalen Sympathikusdenervation unterziehen zu lassen. Unschlüssig fragt er den Hausarzt, ob er diesen Eingriff riskieren sollte. Kann man diesem Patienten diesen Eingriff empfehlen?

Antwort

Bei der renalen Sympathikusdenervation als minimalinvasivem transfemoralem Eingriff handelt es sich um eine neue Behandlungsmethode, von der es noch wenig Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit gibt. Kurz- und mittelfristig scheint die Methode eine gute Blutdrucksenkung zu bewirken und dies ohne große Risiken. Über langfristige Wirksamkeit und Sicherheit ist aber genauso wenig bekannt wie über den Einfluss auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Dem Patienten muss auch erklärt werden, dass diese Intervention die medikamentöse Therapie nicht ersetzen wird, sondern als zusätzliche Behandlung bei therapieresistenten Fällen möglich ist; er wird die Tabletten also wahrscheinlich und mehrheitlich weiter einnehmen müssen.

Question

To a patient who has an insufficient blood pressure control despite a quadruple therapy (ACE inhibitor, thiazide diuretic, beta-blocker and calcium antagonist) was offered by a specialist to have to undergo a renal sympathetic denervation abroad. Undecided, he asks the doctor whether he should risk this intervention. Can you recommend to him this procedure?

Answer

The renal sympathetic denervation as mini-invasive transfemoral procedure is a new treatment, of which there is few data on efficacy and safety. Short and medium term, the method seems to provide a good reduction of blood pressure, and this without great risks. Long-term efficacy and safety is not known, nor the impact on cardiovascular morbidity and mortality. It should be explained to the patient that this intervention is not a substitute for medical treatment, but a possible supplementing therapy-resistant cases. It is most likely that he needs to continue the majority of his pills.

Hintergrund

Historisch führte man in den 1950er-Jahren bei Patienten mit maligner Hypertonie die offene, nichtselektive Sympathektomie (Spanchnikektomie) durch. Zwar konnte man durch die Ausschaltung des Sympathikus die Diurese steigern, den Renin-Spiegel senken und dadurch eine Blutdrucksenkung erzielen, die Methode konnte sich aber wegen der hohen Invasivität und der damit verbundenen postoperativen Morbidität nie durchsetzen.

Durch den Einsatz der modernen endovaskulären Katheter mit Radiofrequenzablation wurde in den letzten

Jahren die selektive Denervation der Nierenarterien als minimalinvasiver Eingriff in Lokalanästhesie entwickelt, mit dem die efferenten und afferenten Sympathikusnerven, die in der Adventitia der Nierenarterien verlaufen, durch Hochfrequenzenergie unterbrochen werden. Bei Denervierung beider Nierenarterien stellen sich eine erhöhte Natriurie und eine verminderte Renin-Ausschüttung (Blockade der efferenten Nervenfasern) sowie ein verminderter renaler Stimulus auf den zentralen Sympathikotonus (afferente Nervenfasern) ein. Durch diese Mechanismen sinkt der arterielle Blutdruck.

Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Renale Denervierung, renale Sympathikusdenervation, renal sympathetic denervation, renal denervation, renal sympathectomy, resistant hypertension

Suchstrategie

Es wurden die internationalen Leitliniendatenbanken, die Sekundärliteratur-Datenbanken *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Clinical Evidence*, *UpToDate* und *TRIP Database* sowie die

Homepages der internationalen Fachgesellschaften nach den oben genannten Begriffen durchsucht. Primärliteratur wurde nicht durchsucht.

Ergebnisse

- Bisher sind nur zwei randomisiert kontrollierte Studien zur renalen Denervierung durchgeführt worden. Dazu findet man noch vier Fallkontrollstudien und 13 Fallserien [1].
- Bei allen 19 Studien wurden nur Fälle von therapieresistentem Bluthochdruck eingeschlossen, definiert als Patienten mit erhöhten systolischen Blutdruckwerten (> 160 mmHg, bei Typ-2-Diabetikern > 150 mmHg), obwohl sie eine Behandlung mit mindestens drei Antihypertensiva in adäquater Dosierung, darunter ein Diuretikum, erhielten [1].
- Die zwei randomisiert kontrollierten Studien [2, 3] zeigten eine signifikante Blutdrucksenkung in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Durchschnittlich sinkt der Blutdruck durch die Intervention systolisch um ca. 30 mmHg und diastolisch um ca. 10 mmHg, während die Kontrollgruppe unveränderte Werte aufweist [4, 5].
- Bei der bisher längsten Nachuntersuchung von 2 Jahren betrug die Blutdrucksenkung 32 mmHg systolisch und 14 mmHg diastolisch nach 24 Monaten [6].
- Nach der Intervention behielten die meisten Patienten die ursprüngliche antihypertensive Medikamententherapie, während in manchen Studien 10–20 % der Patienten eine Medikamentenreduktion vornehmen konnten, und andere 10–25 % der Patienten eine Medikamentensteigerung brauchten [1].
- Die Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate) scheint durch die Intervention unverändert zu bleiben [3, 7, 8].
- Es gibt Anzeichen, dass die Intervention gerade bei Niereninsuffizienz am besten wirkt, da in diesen Fällen die Therapieresistenz durch den erhöhten Sympathikotonus bewirkt zu werden scheint [9, 10].
- Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen sind selten beobachtet worden: bisher ein femorales Pseudoaneurysma und eine Nierenarte-

riendisektion in zwei Fällen von 683 Patienten. Etwas häufiger traten Flanken- oder Rückenschmerzen (zwölf Fälle) und intraprozedurale behandlungsbedürftige Episoden von Bradykardie (sieben Fälle) oder Hypotonie (sechs Fälle) auf. In den Nachuntersuchungen mittels CT oder MRT konnten bisher an den Nierenarterien keine Fälle von Stenosen festgestellt werden [1].

- Die Leitlinie der NICE bestätigt, dass die Methode für die selektionierten Patienten kurz- und mittelfristig eine gute Wirkung zu haben scheint, während von der Langzeitwirkung noch nichts bekannt ist. Ebenso seien die Eingriffsrisiken zwar niedrig, aber die Langzeitsicherheit sei nicht bewiesen [11].
- Die französischen Fachgesellschaften empfehlen, dass Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck diese Zusatzmethode zur Blutdruckkontrolle nutzen können, aber in Beobachtungsstudien eingeschlossen werden sollten [12].
- Die Deutsche Hochdruckliga vermisst auch noch die Daten zur langfristigen Sicherheit und Effektivität und empfiehlt die renale Denervation als mögliche Alternative bei Versagen anderer Therapieformen, beschränkt auf spezielle Zentren mit entsprechender Erfahrung in diesen Techniken [13].
- Die italienische Gesellschaft für Hochdrucktherapie schränkt auch ihre Empfehlung auf folgende Bedingungen ein: erfahrene Zentren mit genügender Fallzahl, sicherer Ausschluss einer sekundären Hypertonie, Ausschöpfung der nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapie, genaue morphologische und funktionelle Voruntersuchungen der Nieren

und deren Arterien, aufmerksame Nachuntersuchungen [14].

- Die Autoren von UpToDate werfen zusätzlich die Frage auf, ob die Intervention überhaupt besser ist als eine Zugabe von Aldosteronantagonisten, Daten gibt es dazu aber keine [15].
- Kanadische Autoren erinnern daran, dass für den Routineeinsatz noch allerlei Fragen offen sind: die Langzeitsicherheit und -wirkung bei breiter Anwendung, Marker für das Ausmaß der sympathischen Denervierung, Prädiktoren für die Selektion der Patienten und die Langzeitwirksamkeit auf die harten Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [16].

Kommentar

Die Therapie der renalen Denervation zur Sympathikusausschaltung ist noch wenig untersucht und nicht als Routineanwendung bei therapieresistentem Bluthochdruck anzusehen. Es sollten die medikamentösen Möglichkeiten ausgeschöpft werden, bevor eine Intervention in Betracht gezogen wird. Die Langzeitsicherheit ist nicht bewiesen. Die Patienten sollten sorgfältig, auch schriftlich, aufgeklärt werden. Aufgrund der dürftigen Datenlage zu den Langzeitwirkungen sollte die Behandlung im Rahmen einer Studie erfolgen. Kurz- und mittelfristig scheinen die Wirkung gut und die Risiken klein. Was aber bei der Hochdrucktherapie im Vordergrund steht, nämlich die Senkung der Morbidität und Mortalität, ist bisher nicht untersucht worden.

Juni 2013

Simon Kostner für das EBM-Team
Südtiroler Akademie für
Allgemeinmedizin SAKAM, Bozen

Literatur

1. Gosain P, Garimella PS, Hart PD, Agarwal R. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: a systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 75–84
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–1281
3. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2011; 123: 1940–1946
4. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1176–1182
5. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients

- with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN- 2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909
6. Investigators Symplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 911–917
 7. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 901–909
 8. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 419–424
 9. Schlaich M, Krum H, Sobotka P. Renal sympathetic nerve ablation: the new frontier in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 39–46
 10. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol* 2012; 35: 528–528
 11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension. NICE interventional procedure guidance 418. London, January 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13340/57923/57923.pdf>
 12. Pathak A, Girerd X, Azizi M, et al. Expert consensus: renal denervation for the treatment of hypertension. *Diagn Interv Imaging* 2012; 93: 386–394
 13. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL. Behandlung der arteriellen Hypertonie. Update 2011. http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf
 14. Volpe M, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, et al. Denervazione delle arterie renali nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente: definizione della patologia, selezione dei pazienti e descrizione della procedura. *Iperensione e prevenzione cardiovascolare* 2012; 19: 56–65 (Online: http://siia.it/wp-content/uploads/2012/10/03_Volpe-Denervazione.pdf)
 15. Kaplan NM, Calhoun DA. Treatment of resistant hypertension. *UpToDate*. Literature review current through: May 2013. This topic last updated: Okt 16, 2012
 16. Ndegwa S. Catheter-Based Renal Denervation for Treatment-Resistant Hypertension (Issues in emerging health technologies issue 121). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013



DEGAM-Leitlinien frei im Netz

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) stehen ab sofort frei im Internet zur Verfügung. Die wissenschaftlich fundierten und vor der Veröffentlichung in Praxen erprobten DEGAM-Leitlinien richten sich nicht nur an Hausärzte, sondern auch an Patienten und Praxismitarbeiter. Neben der Langversion gibt es eine Kurzfassung als Kitteltaschenkarte. Mehrere tausend Leitlinien-Sets werden in Praxen und Universitäten in der täglichen Arbeit mit Patienten eingesetzt. Alle Module können nun auf der DEGAM-Leitlinien-Homepage (<http://leitlinien.degam.de>) oder auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://leitlinien.net/>) bei Bedarf heruntergeladen und ausgedruckt werden.

Kontakt:

Philipp Gehring
 DEGAM-Bundesgeschäftsstelle
 Johann Wolfgang Goethe-Universität
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt am Main
 Telefon: 069 65007245
 Fax: 069 68974602
 E-Mail: presse@degam.de
 Homepage: www.degam.de

Dr. phil. Anja Wollny
 DEGAM-Geschäftsstelle „Leitlinien“
 c/o Institut für Allgemeinmedizin
 Universitätsmedizin Rostock
 Doberaner Str. 142
 18057 Rostock
 Telefon: 0381 4942484
 Fax: 0381 4942482
 E-Mail: degam.leitlinien@med.uni-rostock.de