

Behandlung der therapierefraktären arteriellen Hypertonie durch renale Denervation

Michel Burnier, Grégoire Wuerzner

Service de Néphrologie et Hypertension, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Quintessenz

- Bei der renalen Denervation handelt es sich um ein neues invasives therapeutisches Verfahren bei therapierefraktärer Hypertonie.
- Dieser Eingriff darf Patienten erst nach Ausschluss aller anderen üblichen Ursachen für Therapieresistenz angeboten werden (mangelnde Compliance, Pseudohypertonie etc.).
- Die in der Arztpraxis gemessenen Resultate fallen deutlich aus, die der 24-Stunden-Messung weniger.
- Um den zukünftigen Stellenwert der Methode bei der Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie besser abzuschätzen, müssen die Resultate verschiedener randomisierter kontrollierter Studien abgewartet werden.

Von den wegen Hypertonie behandelten Patienten erreichen 10–30% trotz Verschreibung von drei korrekt dosierten Antihypertensiva inkl. eines Diuretikums keinen normalen arteriellen Blutdruck (BD <140/90 mm Hg) [1, 2]. Definitionsgemäss wird die Hypertonie bei diesen Patienten als therapierefraktär bezeichnet. Es gibt zahlreiche Faktoren, die zu einer solchen Therapieresistenz beitragen (Tab. 1 [↩](#)). Bei therapieresistenten Patienten ist oft die Therapie nicht angemessen, oder die Patienten haben eine diskrete Niereninsuffizienz, einen Diabetes Typ 2, eine sekundäre Hypertonie oder Probleme mit der vorschriftsgemässen Einnahme der Medikamente.

Jahrelang wurde therapieresistenten Patienten wenig Interesse entgegengebracht, denn die Ärzte hatten kaum mehr etwas anderes anzubieten, als die Dosis der Antihypertensiva zu erhöhen in der Hoffnung, schliesslich doch noch eine Blutdrucksenkung zu erzielen. Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie haben aber – anders als Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck – ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, 50% höher als bei einem gut eingestellten Hypertoniker [3]. Dass diese Patienten identifiziert und wirksamer behandelt werden, ist daher wichtig.

Deswegen entwickelte man die Nierendeneration mittels Radiofrequenz, eine neue Technik, mit der ein auf medikamentöse Therapie resistenter Bluthochdruck unter Kontrolle gebracht werden kann. Diese Behandlung steht in der Schweiz seit 2010 zur Verfügung. Ziel der vorliegenden Übersicht ist es, Prinzip, Indikationen und derzeit vorliegende Resultate der renalen Denervation zu erläutern.

Prinzip der renalen Denervation

Bei der Regulierung des arteriellen Blutdrucks spielt das Sympathikussystem eine wichtige Rolle. In der Niere sind sympathische Nervenfasern bei der Regulierung der Reninsekretion und Natriumausscheidung im Urin beteiligt. Das sympathische System beeinflusst auch die renale Filterfunktion durch Steuerung der Durchblutung. In zahlreichen experimentellen Studien wurde die Rolle des Sympathikus bei den meisten Formen primärer und sekundärer arterieller Hypertonie nachgewiesen [4]. In den Jahren 1940 bis 1950 wurde für Fälle, wo keine anderen therapeutischen Möglichkeiten bestanden, die Sympathikolyse vorgeschlagen. Diese Behandlung führte zu einer deutlichen Blutdrucksenkung, aber die Nebenwirkungen einer kompletten Lyse des sympathischen Systems waren derart gravierend, dass die Methode aufgegeben und durch besser verträgliche medikamentöse Behandlungen ersetzt wurde.

Die heute angebotene perkutane renale Denervation besteht in einer thermischen Neurolyse der sympathischen Afferenzen und Efferenzen, welche die Adventitia der Nierenarterien innervieren, mittels Radiofrequenz geringer Intensität. Bei dieser Technik werden spezielle Katheter verwendet, die sich von den zur Behandlung von Arrhythmien eingesetzten, höher energetischen Herzkathetern unterscheiden. Heute stehen auf dem Markt mehrere Kathetertypen zur Verfügung, am meisten klinische Erfahrung wurde mit dem System Simplicity® von Medtronic gesammelt. Die Denervation wird bei den neuen Systemen mittels Arterienkatheter mit femoralem oder radialem Zugang durchgeführt. Der Eingriff ist schmerzhaft, und es braucht entweder eine Allgemeinnarkose oder eine Lokalanästhesie mit adäquater Schmerzbehandlung (meist mit Fentanyl). Die Denervation muss beidseitig erfolgen, denn Studien haben gezeigt, dass eine einseitige Denervation bei der Senkung des arteriellen Blutdrucks wirkungslos ist.

Es ist wichtig, dass die Nierenarterien weit genug sind und keine pathologischen Prozesse aufweisen, vor allem keine atherosklerotischen Stenosen. Deshalb muss vor dem Eingriff eine Abklärung der Nierenarterien mit bildgebenden Untersuchungen erfolgen.

Die Denervation dauert ungefähr 45–60 Minuten. Die Patienten werden heute grundsätzlich zur postoperativen Überwachung für 24–48 Stunden hospitalisiert. Die Komplikationen des Eingriffs sind im Wesentlichen akuter Natur und hängen mit der Punktion der Femoralarterie zusammen (Hämatom, Arteriendissektion). Auch Spätkomplikationen (Nierenarteriosklerose) sind beschrieben; sie werden später diskutiert.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung oder anderen Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Welche Resultate bringt die renale Denervation bei therapierefraktärer Hypertonie?

Der erste Wirksamkeitsnachweis der perkutanen Nierendeneration wurde als Fallstudie im «New England Journal of Medicine» publiziert [5]. Bei einem trotz mehrerer antihypertensiver Behandlungen schwer hypertonen Patienten wurde die Denervation ausgeführt, wodurch es zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks von 161/107 mm Hg vor der Behandlung auf 141/90 mm Hg nach einem Monat und 127/81 mm Hg nach einem Jahr kam unter reduzierten Dosen zweier Medikamente. Der Rückgang des arteriellen Blutdrucks war von einer verminderten peripheren Sympathikusaktivität und Senkung der plasmatischen Reninaktivität begleitet. Ein Jahr nach der Denervation war bei dem Patienten eine signifikante Verminderung der linksventrikulären Hypertrophie festzustellen. Diese erste sehr ermutigende Beobachtung führte zu einem grösseren Programm zur Erforschung der klinischen Konsequenzen der renalen Denervation bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie.

Die bisher wichtigsten Daten stammen aus dem Programm SIMPLICITY [6–10], bestehend aus einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie mit einem Follow-up von mehr als zwei Jahren (Simplicity HTN2),

einer nichtkontrollierten Fallserie (Simplicity HTN1) und einer derzeit laufenden randomisierten kontrollierten Studie mit einer Kontrollgruppe mit Pseudodenervation (Simplicity HTN3). Hinzu kommen mehr und mehr von verschiedenen Gruppen veröffentlichte Fallserien, die kürzlich Gegenstand einer systematischen Übersicht waren [11]. So haben bis heute mehrere Tausend hypertensive Patienten eine renale Denervation hinter sich; trotzdem warten wir gespannt auf die weiteren Resultate zusätzlicher kontrollierter Studien, darunter derjenigen aus der Simplicity-HTN3-Studie mit einer wirklichen Kontrollgruppe, und ebenso auf die Ergebnisse der Langzeitbeobachtungen zu den Auswirkungen der Denervation auf Morbidität und Mortalität von Patienten mit Hypertonie.

Einschlusskriterien bei diesen Studien waren im Wesentlichen eine therapierefraktäre arterielle Hypertonie, also ein systolischer Blutdruck ≥ 160 mm Hg trotz einer Dreifachtherapie inkl. eines Diuretikums (>150 mm Hg bei Diabetikern Typ 2). Patienten mit sekundärer arterieller Hypertonie, einer Nierenarterienstenose, Diabetes Typ 1 oder chronischer Niereninsuffizienz (eGFR <45 ml/min) waren ausgeschlossen. Allgemein zeigen diese Studien eine deutliche Senkung des in der Arztpraxis gemessenen Blutdrucks (Blutdruck in der Praxis). Nach sechs Monaten weisen die Resultate der Simplicity-HTN2-Studie eine signifikante Verminderung des systolischen und diastolischen Drucks von $32/12 \pm 23/11$ mm Hg (Durchschnitt \pm Standardabweichung) bei einem arteriellen Ausgangsdruck von 178/96 mm Hg auf, während bei der mit der Standardmethode behandelten Kontrollgruppe die Abnahme des arteriellen Blutdrucks $1/0 \pm 21/10$ mm Hg bei vergleichbarem Ausgangswert betrug [8].

In dieser Studie war die Anzahl der zur Blutdruckkontrolle notwendigen Medikamente am Ende der Studie praktisch unverändert. Die Anzahl Medikamente betrug vor der Intervention 5,1 und einige Monate danach 5,0, was auch in anderen Fallserien bestätigt wurde, in denen nur eine geringfügige Abnahme der zur Blutdruckkontrolle benötigten Medikamente durch die Denervation beobachtet wurde [12]. Das zeigt tendenziell, dass die Denervation die Kontrolle des arteriellen Blutdrucks verbessert, die Hypertonie aber nicht heilt, so dass eine ärztliche Kontrolle weiterhin nötig ist. Mehrere Post-hoc-Analysen zeigen jedoch, dass der Rückgang des in der Arztpraxis gemessenen Blutdrucks im Wesentlichen vom Ausgangswert abhängt. Stellt man auf die 24-Stunden-Blutdruckmessung ab, sind die Resultate der Denervation mit grössenordnungsmässig $-10/-5$ mm Hg bescheidener (Abb. 1) [12, 13].

Wichtig ist die Feststellung, dass die renale Denervation bei Patienten mit einer pseudoresistenten Hypertonie keinerlei Einfluss auf den 24-Stunden-Blutdruck hat. Daher ist die Auswahl der Patienten ausserordentlich wichtig und muss sorgfältig vorgenommen werden. Die derzeit verfügbaren Longitudinalstudien zeigen, dass die antihypertensive Wirkung drei Jahre anhält; länger als drei Jahre sind dagegen bisher nur wenige Patienten beobachtet worden (>100).

Es lässt sich nur schwer voraussagen, welche Patienten auf die antihypertensive Behandlung durch perkutane

Tabelle 1

Häufige Ursachen einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie.

1. Fehldiagnose: Pseudohypertonie, Weisskittelhypertonie
2. Probleme mit der Befolgung der Therapie
3. Hoher NaCl-Konsum, der die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigt
4. Einnahme blutdrucksteigernder Medikamente (NSAID, Steroide ...)
5. Sekundäre arterielle Hypertonie: primärer Hyperaldosteronismus, Cushing, Nierenarterienstenosen etc.
6. Chronische Niereninsuffizienz
7. Schlafapnoesyndrom

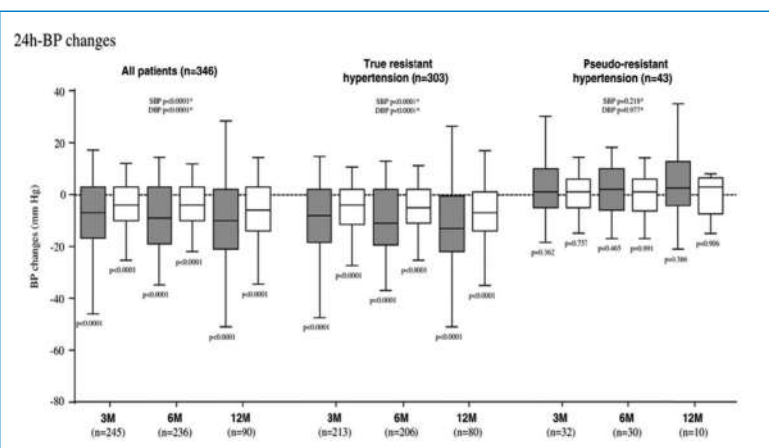


Abbildung 1

Wirkung einer renalen Denervation auf den arteriellen 24-Stunden-Blutdruck bei therapierefraktärer und bei pseudoresistenter arterieller Hypertonie. Die grauen Kästchen zeigen die Senkung des systolischen, die weissen diejenige des diastolischen Blutdrucks an. Als Pseudohypertonie wurde eine in der Arztpraxis gemessene, in der ambulanten 24-Stunden-Messung nicht bestätigte arterielle Hypertonie definiert.

3M: 3 Monate, 6M: 6 Monate, 12M: 12 Monate Patienten-Follow-up. Adaptiert nach Referenz [13].

renale Denervation ansprechen werden [13]. Manche Patienten reagieren sehr gut, bei ihnen normalisiert sich der arterielle Blutdruck trotz Reduktion der antihypertensiven Medikamente, bei anderen dagegen reagiert der arterielle Blutdruck überhaupt nicht. Bisher gibt es keinen spezifischen Marker dafür, welche Patienten auf die renale Denervation ansprechen werden, und es laufen sekundäre Analysen mit dem Ziel, dies herauszufinden.

Weitere Wirkungen der renalen Denervation

Klinische Studien zur renalen Denervation haben mehrere unerwartete positive Auswirkungen gezeigt. So ging bei schwer hypertensiven Patienten mit Schlafapnoesyndrom die renale Denervation mit einer signifikanten Abnahme der Schlafapnoeanfälle einher, eine Beobachtung, für die man bisher keine vollständige Erklärung hat und die vielleicht mit einer verringerten Sympathikusaktivität nachts zusammenhängt [14]. Es wurden bei hypertensiven Patienten über eine Besserung des metabolischen Syndroms, eine signifikante Verkleinerung des linken Ventrikels und eine Verbesserung der diastolischen Ventrikelfunktion berichtet [15–17]. In der Niere scheint die Denervation weder positive noch negative Auswirkungen auf die Funktion zu haben, wenn auch die Proteinurie tendenziell abnimmt [11, 18]. Allerdings ist die Anzahl behandelter Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nach wie vor gering, und die Follow-up-Dauer bei Patienten in Studien ist noch zu kurz, um die Langzeitfolgen dieses Eingriffs auf die Nierenfunktion beurteilen zu können. Der Einfluss der renalen Denervation auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität der behandelten Patienten mit Hypertonie ist derzeit unbekannt. Der Eingriff wird im Allgemeinen gut vertragen, die wichtigsten Komplikationen betreffen, wie erwähnt, die Punktionsstelle an der Femoralisarterie. Einige Fälle von Nierenarterienstenosen nach der Denervation sind publiziert [19].

Auswahl der Patienten für eine renale Denervation

Nicht bei allen Patienten mit einer trotz Dreifachtherapie ungenügend kontrollierten arteriellen Hypertonie kommt eine renale Denervation in Frage. Zuvor müssen zahlreiche Ursachen einer Pseudoresistenz ausgeschlossen werden. Zu den pseudoresistenten Patienten gehören diejenigen mit einem normalen 24-Stunden-Blutdruck, aber erhöhtem arteriellen Blutdruck in der Arztpraxis. Dazu gehören auch Patienten, die ihre Medikation nicht richtig einnehmen (ungenügende Compliance). Vor dem Eingriff müssen eine ungenügende Compliance ausgeschlossen und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mittels 24-Stunden-Messung bestätigt werden.

Ebenso ist eine sekundäre Hypertonie, die oft mit Therapieresistenz einhergeht, auszuschliessen.

Probleme mit der Compliance kommen bei therapierefraktärer Hypertonie besonders häufig vor und stellen für den praktizierenden Arzt ein grosses diagnostisches Problem dar. Manche Autoren haben die Medikamentenspiegel im Blut oder Urin kontrolliert. Andere liessen die Medikamente unter Kontrolle einnehmen, und schliesslich kann man die Medikamenteneinnahme auch elektronisch überwachen, wie wir es in Lausanne machen [20].

Nach vollständiger diagnostischer Aufarbeitung bleiben schliesslich lediglich 30% der Patienten übrig, für die eine Denervation in Frage kommt [21–23]. Die Schweizerische Hypertoniegesellschaft hat zusammen mit ihren Partnerorganisationen kürzlich ein Konsensuspapier veröffentlicht, in dem die Schritte beschrieben sind, die bei einem für die renale Denervation in Frage kommenden Patienten zur weiteren Abklärung zur Vermeidung nutzloser Eingriffe durchgeführt werden müssen [24].

Schlussfolgerungen

Die perkutane Nierendeneration stellt eine neue, nicht-medikamentöse Behandlungsform für die therapierefraktäre Hypertonie dar. Die ersten Resultate aus Fallserien und einer einzigen randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass mit dieser Technik eine signifikante Senkung des in der Arztpraxis gemessenen arteriellen Blutdrucks erreicht werden kann, sofern die Patienten richtig ausgewählt werden. Die Wirkung auf die 24-Stunden-Blutdruckmessung ist geringer, und die Patienten müssen nach dem Eingriff grundsätzlich weiterhin Medikamente zur Blutdruckkontrolle einnehmen. Gemäss den letzten europäischen Empfehlungen [25] und dem schweizerischen Konsensus [24] sollte die renale Denervation mit Vorteil in spezialisierten Zentren vorgenommen werden, wo nicht nur eine einwandfreie und sichere Durchführung des Eingriffs, sondern auch eine adäquate Abklärung vor und ein angepasster Langzeit-Follow-up nach dem Eingriff gewährleistet sind. Wir warten gespannt auf die Ergebnisse der Simplicity-HTN3-Studie, aufgrund deren der wirkliche Nutzen dieser neuen Technik bei der Behandlung der therapierefraktären Hypertonie besser beurteilt werden kann.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Michel Burnier
Service de Néphrologie et Hypertension
Département de Médecine, CHUV
Rue du Bugnon 17
CH-1011 Lausanne
[michel.burnier\[at\]chuv.ch](mailto:michel.burnier[at]chuv.ch)

Literatur

Die vollständige Literaturliste findet sich unter www.medicalforum.ch.