

Therapieresistente arterielle Hypertonie

# Renale Sympathikus-Denervation als Behandlungsoption

Etwa jeder zehnte Patient mit arterieller Hypertonie ist therapieresistent, das heisst die Blutdruckzielwerte lassen sich nach Ausschluss von sekundären Hypertonieursachen trotz einer medikamentösen Dreierkombination (mit mindestens einem Diuretikum) nicht erreichen. In den letzten Jahren wurde eine neue Therapieoption, die renale Sympathikusdenervation, verfügbar. Der vorliegende Artikel soll einen Überblick über die aktuelle Datenlage und die resultierenden Empfehlungen geben.

**+** Environ un sur dix patients atteints d'hypertension artérielle est réfractaire à la thérapie, c'est-à-dire, les valeurs cibles de la pression artérielle après l'exclusion de causes secondaires de l'hypertension en dépit d'une association médicamenteuse triple (y compris un diurétique) ne peuvent pas être atteintes. Au cours des dernières années, une nouvelle option de traitement, la dénervation sympathique rénale, est devenue disponible. Cet article propose un aperçu des données actuelles et les recommandations qui en résultent.

Gemäss internationalen Richtlinien wird die therapieresistente arterielle Hypertonie definiert als Persistenz von Blutdruckwerten über dem Zielbereich trotz gleichzeitiger Gabe von drei antihypertensiven Medikamenten, wovon eines ein Diuretikum sein muss (1). Um von therapieresistenter Hypertonie sprechen zu dürfen, sollten auch sekundäre Hypertonieursachen vorgängig ausgeschlossen worden sein. Die genaue Prävalenz der therapieresistenten Hypertonie ist schwierig zu bestimmen. Es wird aber angenommen, dass etwa jeder zehnte Patient davon betroffen ist.

## Pathophysiologie

In der Pathophysiologie der therapieresistenten Hypertonie hat das vegetative Nervensystem mit einer Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus eine wichtige Bedeutung (2). Bei vielen Patienten mit arterieller Hypertonie ist der Sympathikus überaktiv. Ein Weg, wie der Sympathikus aktiviert werden kann, geschieht über afferente sympathische Nervenfasern, die aus der Niere kommen und durch Veränderungen in der Niere (z.B. eine renale Ischämie) aktiviert werden. Gleichzeitig führen efferente sympathische Nervenfasern in die Nieren und führen bei Überaktivität zu vermehrter Reninfreisetzung im juxtaglomerulären Apparat und renaler Vaskokonstriktion. Sowohl afferente als auch efferente sympathische Nervenfasern, die die Niere versorgen, verlaufen als feines Geflecht in der Adventitia der Nierenarterien.

## Die renale Sympathikusdenervation

**Geschichte:** Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen Bluthochdruck, vegetativem Nervensystem und Niere war in den



Dr. med. Renate  
Schoenenberger-Berzins  
Luzern



Prof. Dr. med. Paul Erne  
Luzern

50-er Jahren des letzten Jahrhunderts in den Grundzügen bekannt. Zu einer Zeit, als es noch keine wirksamen antihypertensiven Medikamente gab und viele Menschen an der malignen Hypertonie starben, war die operativ durchgeführte subdiaphragmale sympathische Splanchniektomie eine der wenigen effektiven Therapien, die den Blutdruck senken konnten. Der Effekt dieser Operation war beeindruckend: Die Blutdrucksenkung lag um 50 bis 70 mmHg und die Sterblichkeit konnte ebenfalls reduziert werden. Allerdings waren unerwünschte Wirkungen wie Schwindel oder Synkopen durch zu tiefen Blutdruck und Ileus wie Inkontinenz als Folge der Splanchniektomie relativ häufig, so dass das Verfahren nach Markteinführung wirksamer Medikamente nicht mehr durchgeführt wurde. Mit der Entwicklung von Kathetern, die interventionell eingeführt und lokal Wärme applizieren können, und von Möglichkeiten, die Wärmeapplikation gezielt zu kontrollieren, rückten die sympathischen Nervenfasern im Bereich der Nierenarterien wieder in den Blickpunkt als mögliches Angriffsziel zur Behandlung der arteriellen Hypertonie.

**Technik:** Bei der renalen Sympathikusdenervation wird perkutan ein spezieller Ablationskatheter über einen femoralen Zugang zur Nierenarterie vorgeführt. Während der Ablation wird an der Spitze des Katheters ein hochfrequenter Strom abgegeben, der zu einer fokalen Erwärmung des umliegenden Gewebes auf 50 bis 70° C führt, die mit dem Abfall der Impedanz verbunden ist (Abb. 1). Die Erwärmung verödet die sympathischen Nervenfasern. Damit die Kollateralschäden an der Gefässwand minim bleiben, wird die Temperatur an der Katheterspitze gemessen und die Wärmeapplikation ist auf maximal 2 Minuten begrenzt. Die Ablation wird innerhalb der Nierenarterie an mehreren Stellen wiederholt, um möglichst die ganze Zirkumferenz des Gefässes zu veröden.

Die Sympathikusdenervation wird in der Regel bilateral, also an beiden Nierenarterien, durchgeführt. Die Gesamtdauer einer renalen Sympathikusdenervation an beiden Nierenarterien be-

trägt ca. 60 Minuten. Aus technischen Gründen kann die Sympathikusdenervation derzeit nur dann angewendet werden, wenn die Nierenarterien einen Durchmesser von mehr als 4 mm haben, keine Stenosen oder Stents aufweisen und die Bifurkation der Nierenarterie ausgespart werden kann. Da die Wärmeabgabe und die Ablation der afferenten sympathischen Nervenfasern zu Schmerzen führen, ist eine gute Sedation notwendig. Nach der Intervention muss für mindestens 4 Wochen eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure 100 mg (einmal täglich) durchgeführt werden, da die Wärmeapplikation zu einer transitorisch oedematösen Gefäßwand führt, die Thrombenbildung begünstigen kann.

### Datenlage aus klinischen Studien

In der Simplicity-HTN-1-Kohortenstudie wurden 45 Patienten, die eine renale Sympathikusdenervation erhielten, hinsichtlich Blutdrucksenkung und Sicherheit des Verfahrens nachkontrolliert (3). Die durchschnittliche Blutdrucksenkung betrug nach einem Jahr 27 mmHg systolisch und 17 mmHg diastolisch. Diese beeindruckenden Resultate wurden wenig später in der randomisierten kontrollierten Simplicity-HTN-2-Studie bei 106 Patienten bestätigt (4). In der Interventionsgruppe betrug die Blutdrucksenkung 6 Monate nach der renalen Sympathikusdenervation 32 mmHg systolisch und 12 mmHg diastolisch, während sich der Blutdruck in der Kontrollgruppe nicht änderte.

In Subgruppen konnte man nachweisen, dass tatsächlich die Sympathikusaktivität reduziert wird (5). Bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom und therapieresistenter arterieller Hypertonie konnte man ferner nachweisen, dass die Sympathikusdenervation nicht nur zu einer Blutdrucksenkung, sondern auch zu einer Verbesserung des Schlafapnoe-Schweregrades sowie des Glucose-Stoffwechsels führen kann (6). Langzeitresultate sind derzeit erst für die Simplicity-HTN-1-Kohortenstudie verfügbar: die Blutdrucksenkung persistierte bis zum 24. Monat. Damit gibt es derzeit keine Hinweise darauf, dass es zu einer Regeneration der sympathischen Nervenfasern oder einer Re-Innervation kommt.

### Limitationen und Gefahren der Methode

Die bisher verfügbaren Studiendaten haben noch deutliche Limitationen (7). Die Simplicity-HTN-1-Studie war eine Kohortenstudie und bei der Simplicity-HTN-2-Studie wurde die Patientengruppe, die eine Sympathikusdenervation bekam, gleichzeitig mit Medikamenten weiterbehandelt. Die Patientenzahlen in beiden Studien waren ausserdem ziemlich klein. Kommt hinzu, dass als Endpunkte bisher nur Surrogatmarker, wie Blutdrucksenkung oder Reduktion der Sympathikusaktivität, publiziert wurden. Am meisten interessieren würde aber, um das Verfahren für die klinische Routine empfehlen zu können, der Effekt der Sympathikusdenervation auf Endpunkte wie Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse oder Lebensqualität. Auch die Langzeit-Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit der Methode würde interessieren und muss zunächst noch untersucht werden.

In den Studien traten bisher keine schwerwiegenden Komplikationen auf, allerdings sind die Patientenzahlen in den Untersuchungen immer noch zu gering, um seltene, gefährliche Komplikationen, wie z.B. eine Gefässruptur oder ein Nierenversagen, ausschliessen zu können. Im Rahmen der Studien bereits aufgetreten sind die folgenden Komplikationen: Nierenarterien-

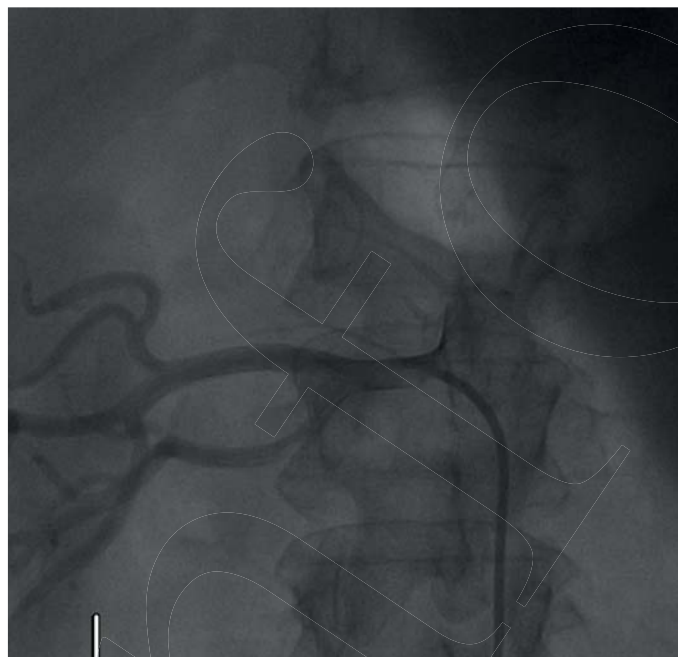


Abb. 1: Durchleuchtungsbild des Ablationskatheters in der rechten Nierenarterie während der Wärmeabgabe

dissektion mit Notwendigkeit zur Stentimplantation, periinterventionelle transiente Bradykardien und Pseudoaneurysmen an der femoralen Punktionsstelle. Offen ist zum Beispiel die Frage, ob es als Folge der Wärmeapplikation allenfalls nach Monaten bis Jahren zu Nierenarterienstenosen kommen kann. Aus all diesen Gründen sollte aktuell die renale Sympathikusdenervation nur im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden.

Offenbar sprechen auch nicht alle Patienten gleichermassen gut auf die renale Sympathikusdenervation an: Eine relevante Blutdrucksenkung erfolgt bei ca. 3 von 4 Patienten, während bei einem von 4 Patienten die Blutdrucksenkung nicht relevant ist. Die Patienten, die für das Verfahren evaluiert werden, sollten deshalb darüber aufgeklärt werden, dass ungefähr 1 von 4 Patienten nicht auf die Methode anspricht. Auch kann es nach der Intervention einige Zeit (Wochen bis Monate) dauern, bis sich die gewünschte Blutdrucksenkung eingestellt hat.

### Empfehlungen

Wichtige Massnahmen vor renaler Sympathikusdenervation: Die therapieresistente Hypertonie wird durch verschiedene Faktoren begünstigt oder gar verursacht. Bevor daher eine renale Sympathikusdenervation in Betracht gezogen wird, sollte die folgende A-Checkliste bei jedem Patienten überprüft werden:

- ▶ Adhärenz: Nimmt der Patient die verordneten Medikamente wirklich ein?
- ▶ Aldosteronismus: Wurde ein primärer Hyperaldosteronismus als sekundäre Hypertonie Ursache ausgeschlossen?
- ▶ Adipositas: Besteht beim Patienten ein Übergewicht, welches die Therapieresistenz erklären kann?
- ▶ Alkohol: Besteht beim Patienten ein Alkoholüberkonsum, der die Therapieresistenz erklären kann?
- ▶ Apnoe während des Schlafs: Besteht ein Schlafapnoe-Syndrom, das behandelt werden kann?
- ▶ Alle anderen Formen der sekundären Hypertonie (z.B. Phäochromozytom, Nierenarterienstenose).

TAB. 1	Kriterien für die Durchführung einer renalen Sympathikusdenervation
	Systolischer Blutdruck $\geq 160$ mmHg ( $\geq 150$ mmHg bei Diabetes mellitus Typ 2)
	Einnahme von $\geq 3$ antihypertensiven Medikamenten in adäquater Dosierung und geeigneter Kombination (inkl. ein Diuretikum)
	Einhaltung der nicht-medikamentösen Massnahmen zur Blutdruckreduktion (Kochsalzreduktion, Alkoholkarenz, Gewichtsreduktion)
	Ausschluss einer sekundären Hypertonieursache
	Ausschluss einer Weisskittel-Hypertonie
	Erhaltene Nierenfunktion
	Keine vorherige Nierenarterienintervention

### Patientenselektion für eine renale Sympathikusdenervation

Bevor eine renale Sympathikusdenervation in Betracht gezogen wird, sollten die in Tab. 1 aufgeführten Kriterien erfüllt sein. Die Blutdruckkriterien (systolischer Blutdruck  $\geq 160$  mmHg respektive  $\geq 150$  mmHg bei Diabetes mellitus Typ 2) ergeben sich aus den Einschlusskriterien zu den Simplicity-HTN-1/2-Studien. Ob allenfalls in Zukunft eine renale Sympathikusdenervation auch bei tieferen Blutdruckwerten sinnvoll ist, werden weitere Studien zeigen müssen. Grundsätzlich gilt, dass eine renale Sympathikusdenervation nur in Betracht kommt, wenn die arterielle Hypertonie medikamentös nicht einstellbar ist. Vor einer renalen Sympathikusdenervation müssen daher alle Massnahmen zur Verbesserung der Medikamentenadhärenz versagt haben (wie z.B. Wechsel auf Kombinationspräparate, Führen eines Blutdrucktagebuchs, Abgabe eines Dosesets).

Derzeit gilt wegen der in den Simplicity-Studien verwendeten Kriterien auch eine mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz als Ausschlusskriterium, obwohl aus pathophysiologischer Überlegung gerade bei Patienten mit reno-parenchymatös bedingter Niereninsuffizienz die renale Sympathikusdenervation besonders Sinn machen könnte, da diese Patienten eine besonders starke Sympathikusaktivierung durch afferente Fasern haben.

Gerade wegen den vielen noch bestehenden Unklarheiten dieses neuen Verfahrens sollten Patienten nicht ausserhalb von Studien behandelt werden. Kommt bei einem Patienten eine renale Sympathikusdenervation in Betracht, sollte er an ein Zentrum zugewiesen werden, wo ihm die Teilnahme an einer Studie angeboten wird.

**Dr. med. Renate Schoenenberger-Berzins**  
**Prof. Dr. med. Paul Erne**

Herzzentrum Luzern und ESH Hypertension Center of Excellence  
 Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern  
 renate.schoenenberger@luks.ch  
 paul.erne@luks.ch

#### **+** Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Take-Home Message

- ◆ Die therapieresistente arterielle Hypertonie ist definiert als Persistenz von Blutdruckwerten über dem Zielbereich trotz gleichzeitiger Gabe von 3 antihypertensiven Medikamenten, wovon eines ein Diuretikum sein muss
- ◆ Die renale Sympathikusdenervation, bei der interventionell mit einem Katheter Wärme im Bereich der Nierenarterien abgegeben wird und somit die zur Niere ziehenden sympathischen Nervenfasern in der Gefässwand verödet werden, ist eine neue Therapieoption zur Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie. Sie kann eine deutliche und anhaltende Blutdrucksenkung bewirken
- ◆ Bevor ein Patient für die renale Sympathikusdenervation in Betracht kommt, müssen Massnahmen zur Verbesserung der Medikamentenadhärenz versagt haben und sekundäre Hypertonieursachen ausgeschlossen worden sein
- ◆ Da betreffend renaler Sympathikusdenervation noch Unklarheiten gibt (z.B. Auswirkung auf wichtige Endpunkte wie Mortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse), sollten Patienten nur an Zentren behandelt werden, an denen ihnen die Teilnahme an einer Studie angeboten wird

### Message à retenir

- ◆ L'hypertension artérielle résistante au traitement est définie comme la persistance des valeurs de la pression artérielle au-dessus de la zone cible malgré l'utilisation concomitante de 3 médicaments antihypertenseurs, dont un doit être un diurétique
- ◆ La dénervation sympathique rénale, avec qui de la chaleur est libérée de façon interventionnelle par un cathéter dans la zone des artères rénales qui déserte les fibres nerveuses sympathiques dans la paroi de la cuve passant au rein, est une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'hypertension artérielle résistante au traitement. Elle peut causer une réduction significative et durable de la pression artérielle
- ◆ Avant qu'un patient peut être considéré pour une dénervation sympathique rénale des mesures visant à améliorer l'adhérence au traitement doivent avoir échoué et les causes secondaires de l'hypertension doivent être exclues
- ◆ Parce qu'il y a encore des ambiguïtés concernant la dénervation sympathique rénale (par exemple l'impact sur des points finaux importants tels que la mortalité ou les événements cardio-vasculaires), les patients ne doivent être traités que dans des centres où une participation à une étude leur est offerte

---

**Literatur:**

1. Mancia G, et al.: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–1187
2. Rump LC, et al.: *Handbook of the Autonomic Nervous System in Health and Disease*. New York – Basel: Marcel Dekker Verlag; 2002:561–587
3. Krum H, et al.: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–1281
4. Esler MD, et al.: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–1909
5. Schlaich MP, et al.: Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-934
6. Witkowski A, et al.: Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011;58:559-565
7. Gu YM, et al.: Renal denervation: time to open Pandora's box. *Swiss Med Wkly* 2012;142: w13638