DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 46, S. 33; Ausgabe 05 / 2012

Renale Sympathikusdenervierung bei refraktärer arterieller Hypertonie

Zusammenfassung: Die renale Sympathikusdenervierung (RSD) ist eine neue, interessante, teure und auch schmerzhafte interventionelle Methode bei sogenannter therapierefraktärer Hypertonie. Eine Senkung des Blutdrucks von etwa 30 mm Hg systolisch und 10 mm Hg diastolisch ist zu erwarten, allerdings bleibt der Eingriff bei 15% der Patienten ohne den gewünschten Erfolg. Die gegenwärtige Euphorie, die die RSD begleitet, erscheint uns mehr vom Marketing als von der Wissenschaft beeinflusst. In Anbetracht der wenigen Studien mit kleinen Patientenzahlen und fehlenden Daten zu langfristigen klinischen Auswirkungen (Reduktion von Schlaganfällen oder Letalität?) sollten die Eingriffe auf wenige Zentren beschränkt bleiben und alle Patienten in einem Register (z.B. GREAT = German Renal Denervation Registry; 6, 7) erfasst werden. Kein Arzneimittel würde auf der Basis einer so dünnen Datenlage zugelassen werden. Aber für Medizinprodukte gelten ja leider andere, viel zu lasche Auflagen (vgl. 5).

Bei einigen Patienten mit Hypertonie kann der Blutdruck trotz medikamentöser Mehrfachtherapie nicht zufriedenstellend gesenkt werden. Für diese therapierefraktären Patienten steht seit zwei Jahren ein katheterinterventionelles Verfahren zur Verfügung, das die Verbindung der sympathischen Nerven mit den Nieren zumindest teilweise unterbricht. Die Methode und der Spezialkatheter wurde ursprünglich von einer US-Firma namens Ardian entwickelt und im vergangenen Jahr für 800 Mio. US-$ an den Branchenriesen Medtronic verkauft. Medtronic verspricht sich große Gewinne von dieser Investition, und die Medien lassen sich vor den Marketingkarren spannen. In mehreren großen Printmedien und im Fernsehen wurde wiederholt und unverhohlen für das junge Verfahren geworben. Nach Herstellerangaben wurden bis Februar 2012 weltweit bereits über 2.000 Patienten behandelt. Vermutlich werden die Zahlen in den kommenden Monaten explodieren, sollten keine bedeutsamen Komplikationen bekannt werden. Diese Dynamik ist medizinisch gesehen nicht rational, denn bislang sind nur vier kleine klinische Studien mit insgesamt nicht einmal 300 Patienten komplettiert und publiziert worden (1), darunter nur eine einzige randomisierte kontrollierte.

Mit der RSD werden die Nieren zumindest teilweise vom sympathischen Nervensystem abgekoppelt. Über efferente sympathische Nervenfasern werden verschiedene Funktionen der Nieren mitgesteuert, z.B. Reninsekretion, Natrium- und Volumenretention sowie Senkung des renalen Blutflusses und damit die glomeruläre Filtrationsrate. Über afferente Sympathikusfasern können die Nieren den zentralen Sympathikustonus steigern. Bereits in den 50er Jahren hat man den Zusammenhang zwischen den Nierennerven und Bluthochdruck erkannt und versucht, die Nieren mit dem Skalpell zu denervieren. Die perioperativen Komplikationen waren jedoch so häufig, dass die Methode wieder verlassen wurde. Mit Hilfe elektrophysiologischer Materialien ist es nun möglich, solche

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Denervierungen wesentlich schonender durchzuführen. Über die A. femoralis wird ein (4.000 € teurer) Ablationskatheter in die Nierenarterien vorgeschoben und dort werden transmural die in der Adventitia verlaufenden Nervenfasern mittels Radiofrequenzenergie verödet. Mit dem zurzeit zugelassenen System wird in der Nierenarterie an 4-6 spiralig versetzten Punkten jeweils zwei Minuten lang eine Energie von bis zu 8 Watt in die Arterienwand abgegeben. Der Eingriff ist schmerzhaft und erfordert eine gute Analgosedierung. Etwa 10% der Patienten erleiden periprozedural passager eine Sinusbradykardie. In Zukunft wird die RSD möglicherweise durch multipolare Katheter und niedrigere Energieabgabe komfortabler und schneller ablaufen, so dass viele schon von einer „One Stop"-Therapie sprechen. Es gibt allerdings anatomische Kontraindikationen, z.B. Nierenarterienstenosen oder sehr kleine Nierenarterien.

Nach der Denervierung sinkt der systolische Blutdruck um ca. 30 mm Hg und der diastolische um ca. 10 mm Hg. Er fällt bei einigen Patienten rasch ab, bei anderen erst nach einigen Wochen. Etwa 15% sind „Non-Responder". Der Erfolg der Maßnahme kann letztlich erst nach sechs Monaten beurteilt werden.

Die ersten 45 Patienten wurden in den Jahren 2007-2008 behandelt (2) und die Zwei-Jahres-Ergebnisse dieser und weiterer 108 Patienten 2011 publiziert (3). Das mittlere Alter dieser ersten 153 Behandelten betrug 57 Jahre, 39% waren Frauen, 31% Diabetiker. Der Ausgangsblutdruck betrug durchschnittlich 176/98 mm Hg unter im Mittel fünf verschiedenen Antihypertensiva. Die Blutdrucksenkung betrug nach 1, 6, 12 und 24 Monaten 20/10, 25/11, 23/11 und 32/14 mm Hg. Vier prozedurale Komplikationen traten auf: drei Pseudoaneurysmen der Leistenarterie und eine Dissektion der Nierenarterie, jeweils ohne bleibende Schäden. Orthostatische Blutdruckabfälle, Elektrolytentgleisungen oder signifikante Veränderungen der GFR spielten in diesen zwei Jahren keine Rolle. Bei 81 Patienten wurden nach sechs Monaten die Nierenarterien dargestellt. Dabei zeigten sich keine bleibenden Veränderungen im Bereich der Ablationspunkte. Bei einem Patienten nahm eine zuvor bestehende Nierenarterienstenose zu, so dass ein Stent implantiert wurde.

In der bislang einzigen randomisierten, kontrollierten Studie zur RSD, der Symplicity HTN-2-Studie (4), wurden im Jahre 2009 multizentrisch 106 Patienten mit einem systolischen RR ≥ 160 mm Hg (≥ 150 mm Hg bei Diabetes mellitus Typ 2) trotz medikamentöser Mehrfachtherapie (im Mittel fünf Antihypertensiva) eingeschlossen. Das Alter durfte zwischen 18 und 85 Jahren liegen. Die errechnete GFR musste > 45 ml/min sein. Die Patienten erhielten entweder eine RSD (n = 52) oder wurden weiter konventionell behandelt (Kontroll-Gruppe; n = 54). In der RSD-Gruppe sank der Blutdruck hochsignifikant ab (32/12 mm Hg; p 0,0001), in der Kontroll-Gruppe blieb er fast gleich. Allerdings konnte in der RSD-Gruppe nur bei 20% der Patienten die Zahl der Antihypertensiva reduziert werden, in der Kontroll-Gruppe bei 6%.

Nach RSD entwickelte sich ein Pseudoaneurysma und ein Patient war nach dem Eingriff hypotensiv. Ein Patient musste wegen länger anhaltender Rückenschmerzen einen Monat lang analgetisch behandelt werden. Bei 43 Patienten wurden nach sechs Monaten die Nierenarterien kontrolliert. Dabei zeigten sich keine bleibenden Schäden im Bereich der Ablationspunkte.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Derzeit laufen mehrere klinische Studien, die sich mit Teilaspekten oder den Auswirkungen der RSD beschäftigen, beispielsweise bei hypertensiver Herzinsuffizienz (SYMPLICITY HF), metabolischem Syndrom (DREAMS), obstruktiver Schlafapnoe oder terminaler Niereninsuffizienz. In einer Studie wurde nach RSD ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie und eine Besserung der diastolischen Herzfunktion gemessen (8). Darüber hinaus werden die meisten Patienten in internationalen und regionalen Registern erfasst. Insgesamt sind derzeit beim National Institute of Health 27 Studien und Register zur RSD angemeldet (1).

Die RSD sollte nicht durchgeführt werden, bevor ein erfahrener Hypertensiologe, der die Methode selbst nicht durchführt, versucht hat, den Blutdruck lege artis mit Arzneimitteln zu normalisieren.

Literatur

1. http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=renal+denervation(Letzter Zugriff: 5.4.2012). Link zur Quelle
2. Krum, H., et al.: Lancet2009, **373**, 1275. Link zur Quelle
3. Krum, H., et al.(Symplicity HTN-1 Investigators): Hypertension 2011, **57**, 911. Link zur Quelle
4. Esler, M.D., et al.(Symplicity HTN-2 Investigators): Lancet 2010, **376**, 1903. Link zur Quelle
5. AMB 2010, **44**, 09 Link zur Quelle. AMB 2012, **46**, 15b. Link zur Quelle
6. Mahfoud, F., et al.:Dtsch. Arztebl. Int. 2011, **108**,725. Link zur Quelle
7. Mahfoud, F., et al.:Dtsch. Med. Wochenschr. 2011, **136**,2418. Link zur Quelle
8. Brandt, M.C., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2012, **59**, 901. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.