

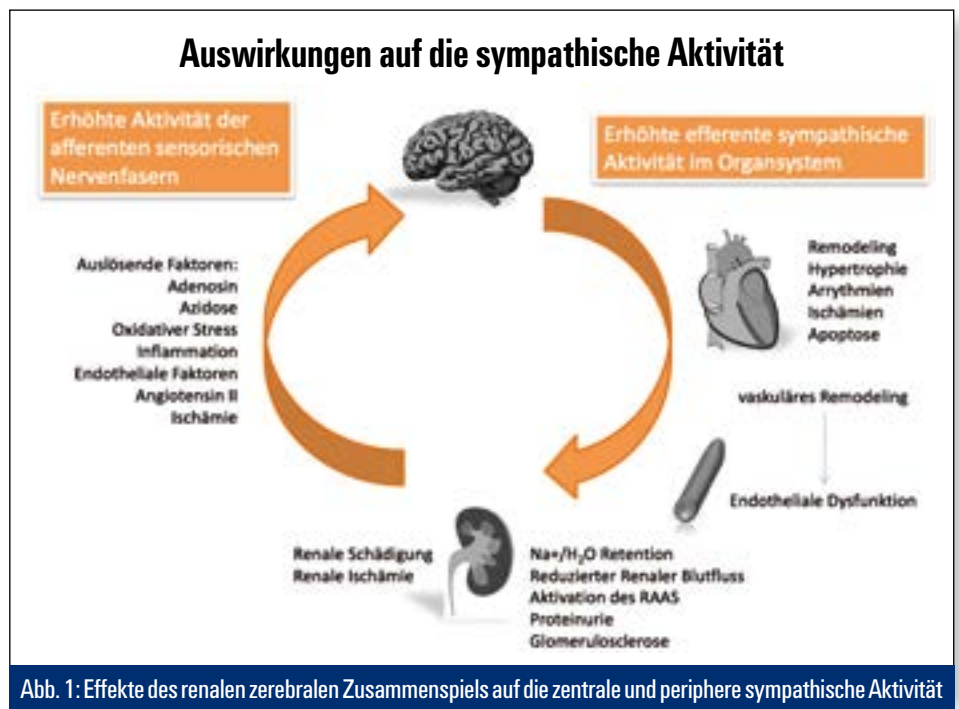
# NEPHRO-NEWS

## Forum für Nephrologie und Hypertensiologie



# Renaissance der Nierenervenablation?

Bluthochdruck ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in den westlichen Industrienationen, alleine in Deutschland leiden etwa 30 Millionen Bundesbürger an zu hohem Blutdruck (*Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL*). Jedoch erreicht etwa die Hälfte der Behandelten nicht die geforderten Zielblutdruckwerte. Auch eine breite Auswahl an medikamentösen Therapien führt nicht immer zu einer optimalen Blutdrucksenkung. Dabei ist zu beachten, dass bei einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz besteht (*Rossignol P; Lancet 2015; 386:1588*). Das zeigt die Notwendigkeit einer weiteren Behandlungsoption bei therapieresistenter arterieller Hypertonie. Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren vermehrt der Effekt der interventionellen Therapie bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie im Rahmen von klinischen Studien untersucht. Die Nierenervenablation als interventionelle Behandlungsoption der arteriellen



len Hypertonie wird in Fachkreisen kontrovers diskutiert. Die aktuellen europäischen Leitlinien empfehlen bis jetzt nicht generell eine katheterbasierte Therapie zur Behandlung der arteriellen Hy-

pertonie. Das Verfahren wird aktuell im Kontext von klinischen Studien und Registern, sowie mittels Sham (Placebo) kontrollierter, randomisierter Studien weiter untersucht. Patienten, die sich für eine



Nierenervenablation interessieren, können eingeschlossen werden. Dies ist sogar wünschenswert, um weitere Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit in größeren Patientenpopulationen zu erhalten (*ESC/ESH Guidelines 2018*).

Die Nierenervenablation kann mittels unterschiedlicher Verfahren durchgeführt werden, die in den letzten Jahren kontinuierlich weiterentwickelt wurden. Aufgrund der Veröffentlichung neuester Studienergebnisse dreier Sham (Placebo) kontrollierter, randomisierter Studien der zweiten Generation innerhalb der letzten Monate ist eine Aktualisierung des aktuellen Wissenstandes über die Effektivität der Nierenervenablation dringend erforderlich. Nach einigen Enttäuschungen in der katheterbasierten Therapie (*Bhatt DL; N Engl J Med 2014; 370:1393*) zeigen die Ergebnisse der jüngst veröffentlichten sog. Sham-kontrollierten Studien eine signifikante Blutdrucksenkung.

Dieser Artikel soll einen Überblick geben, wo wir heute bezüglich der Nierenervenablation stehen und was uns in Zukunft erwartet.

## Pathophysiologischer Mechanismus der Nierenervenablation

Die Nierenervenaktivität stellt einen zentralen neurogenen pathophysiologischen Mechanismus der arteriellen Hypertonie dar. Klinische Studien haben gezeigt, dass die katheterbasierte Nierenervenablation die sympathische Aktivität des zentralen Nervensystems im ganzen Körper und insbesondere auch in den Nieren senkt. Ein interessanter Effekt der Nierenervenablation scheint auch eine Reduktion der renalen Noradrenalin-Freisetzung zu sein. So wurde die renale Noradrenalin-Freisetzung bei 10 behandelten Patienten gemessen und ein Abfall von 47% festgestellt (*Esler M; JAM Soc Hypertens 2014; 8:593*). Ziel der katheterbasierten Therapie ist eine Reduktion der efferenten Aktivität zur Niere und des afferenten sensorischen Signals zum zentralen Nervensystem (*Azizi M; Lancet 2018; 391:2335*;

Tabelle 1: Ausgangswerte der Radiance HTN-Solo, der Spyral HTN-OFF MED und der Spyral HTN-ON MED Studien						
	Radiance HTN-Solo		Spyral HTN-OFF MED		Spyral HTN-ON MED	
	RDN	Placebo	RDN	Placebo	RDN	Placebo
Patientenzahl	146		80		80	
Studiendesign	Placebo-kontrolliert		Placebo-kontrolliert		Placebo-kontrolliert	
Randomisation	1:1		1:1		1:1	
Katheter	Paradise® Renal Denervation Ultrasound System		Symplicity Spyral™ multi-electrode renal denervation system, radiofrequency ablation		Symplicity Spyral™ multi-electrode renal denervation system, radiofrequency ablation	
Systolischer Praxisblutdruck (mmHg)	154,5±12,4	153,6±15,7	162,0±7,6	161,4±6,4	164,6±7,1	163,5±7,5
Diastolischer Praxisblutdruck (mmHg)	99,7±7,7	99,1±9,4	99,9±6,8	101,5±7,5	99,6±6,9	102,7±8,0
24-h SBP (mmHg)	142,6±8,1	143,8±10,4	153,4±9,0	151,6±7,4	152,1±7,0	151,3±6,8
24-h DBP (mmHg)	87,3±5,0	88,6±5,7	99,1±7,7	98,7±8,2	97,2±6,9	97,9±8,4
Blutdruckmedikation	0/0		0/0		2,2±0,9	2,3±0,8
Alter (Jahre)	54,4±10,2	53,8±10,0	55,8±10,1	52,8±11,5	53,9±8,7	53,0±10,7
Männer (%)	62,2	54,2	68,4	73,8	86,8	81,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,9±5,9	29,0±5,0	29,8±5,1	30,2±5,1	31,4±6,4	32,5±4,6

*Schlaich MP; Am J Physiol Renal Physiol 2016; 311:F1267*). Durch eine Erhöhung des vaskulären Gefäßwiderstandes, sowie durch die Freisetzung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen und durch einen Anstieg der tubulären Natrium- und Wasserreabsorption ist der efferente sympathische Signalweg an die Nieren für den Blutdruckanstieg verantwortlich (*DiBona GF; Physiol Rev 1997; 77:75; Schiller AM; Front Physiol 2015; 6:224*).

Ein Anstieg der Aktivität der afferenten Signale von den Nieren, beispielsweise durch eine renale Ischämie, Entzündung sowie fibrotische Umbauprozesse, führt zu einem Anstieg der sympathischen Aktivität des zentralen Nervensystems (*Schiller AM; Front Physiol 2015; 6:224*) und beeinflusst darüber nicht nur den Sympathikotonus (der Tonus der arteriellen Widerstandsgefäße steht unter Kontrolle der Aktivität),

sondern auch die Herzfrequenz, Natrium- und Volumenhaushalt und Inotropie des Herzens. Es konnte gezeigt werden, dass sich nach einer Nierenervenablation die sympathische Aktivität des zentralen Nervensystems reduziert (*Grassi G; Hypertension 2015; 65:1209; Hering D; Hypertension 2013; 61:457*). Das Schaubild zeigt die Ursachen eines Anstiegs des afferenten Signalweges von den Nieren zum zentralen Nervensystem sowie die Ursachen eines erhöhten efferenten Signals zu den Nieren und anderen Organen.

## Aktuelle Studien

In den letzten Monaten wurden im Lancet die Ergebnisse dreier Studien zur Nierenervenablation veröffentlicht. Diese zeigen bei unterschiedlichen Patientengruppen einen signifikanten

und klinisch relevanten Abfall sowohl des ambulanten Blutdrucks als auch des Praxisblutdrucks. Bei den Studien handelt es sich um die Radiance HTN-Solo, die Spyral HTN-OFF MED und die Spyral HTN-ON MED Studien (Townsend RR; Lancet 2017; 390:2160; Azizi M; Lancet 2018; 391:2335; Kandzari DE; Lancet 2018; 391:2346). Alle Studien folgten dem randomisiert kontrollierten Studiendesign (RCT) 2.0, wie es von der zweiten europäischen klinischen Konsensuskonferenz für katheterbasierte Hypertoniebehandlung empfohlen wird (Mahfoud F; Eur Heart J 2017; 38:3272)

Die Studien waren alle Placebo-kontrolliert, d. h., im Rahmen von interventionellen Studien spricht man von Sham-kontrollierten Studien, in denen die gleiche Intervention außer der Ablation (Punktion, Führungsdraht in die Nierenarterie, Kontrastmittelgabe, Analgosedation) durchgeführt wird. Die Studien wurden 1:1 randomisiert. Wichtige Daten des Studienkollektivs können Tabelle 1 entnommen werden.

## Ergebnisse der aktuellen Studien

Der primäre Endpunkt in der Radiance HTN-Solo Studie war die Änderung des ambulanten systolischen Tagesmittelwertes nach zwei Monaten. In der Spyral HTN-OFF MED Studie war der primäre Endpunkt die Änderung in der 24-h-Blutdruckmessung nach drei Monaten, in der Spyral HTN-ON MED nach sechs Monaten. In der Radiance HTN-Solo Studie und in der Spyral HTN-OFF MED Studie nahmen die Patienten vier Wochen vor der Randomisierung keine antihypertensive Medikation ein, während in der Spyral HTN-ON MED Studie 1 bis 3 antihypertensive Medikamente erlaubt waren. In den Studien wurden unterschiedliche Katheter zur Durchführung der Nierennervenablation verwendet. Die Radiance HTN-Solo Studie wurde mittels des Paradise Renal Denervation Systems durchgeführt. Hierbei erfolgt die Nierennervenablation durch endovas-

**Tabelle 2: Ergebnisse der Radiance HTN-Solo Studie für den systolischen ambulanten Blutdruck tagsüber und den systolischen Praxisblutdruck nach 2 Monaten**

	Systolischer Tagesmittelwert nach 2 Monaten		Systolischer Praxisblutdruck nach 2 Monaten	
	RDN	Placebo	RDN	Placebo
	-8,5 ± 9,3 mmHg	-2,2 ± 10 mmHg	-10,8 ± 13,6 mmHg	-3,9 ± 17,4 mmHg
Unterschied zwischen beiden Gruppen	-6,3 mmHg (-9,4 bis -3,1) (p=0,0001)		-6,5 mmHg (-11,3 bis -1,8) (p < 0,007)	

**Tabelle 3: Ergebnisse der Spyral HTN-OFF Studie für den systolischen 24-h-Blutdruck und den systolischen Praxisblutdruck nach 3 Monaten**

	Systolischer 24-h-Blutdruck nach 3 Monaten		Systolischer Praxisblutdruck nach 3 Monaten	
	RDN	Placebo	RDN	Placebo
	-5,5 mmHg (-9,1 bis -2,0) p=0,0031	-0,5 mmHg (-3,9 bis 2,9) p=0,76	-10,0 mmHg (-15 bis -4,9) p=0,0004	-2,3 mmHg (-6,1 bis 1,6) p=0,24
Unterschied zwischen beiden Gruppen	-5,0 mmHg (-9,9 bis -0,2) p=0,0414		-7,7 mmHg (-14,0 bis -1,5) p=0,0155	

**Tabelle 4: Ergebnisse der Spyral HTN-ON Studie für den systolischen 24-h-Blutdruck und den systolischen Praxisblutdruck nach 6 Monaten**

	Systolischer 24-h-Blutdruck nach 6 Monaten		Systolischer Praxisblutdruck nach 6 Monaten	
	RDN	Placebo	RDN	Placebo
	-9,0 mmHg (-12,7 bis -5,3) P < 0,0001	-1,6 mmHg (-5,2 bis 2,0) p=0,365	-9,4 mmHg (-13,5 bis -5,3) P < 0,0001	-2,6 mmHg (-6,7 bis 1,6) p=0,215
Unterschied zwischen beiden Gruppen	-7,4 mmHg (-12,5 bis -2,3) p=0,0051		-6,8 mmHg (-12,5 bis -1,1) p=0,0205	

kulären Ultraschall. Der Katheter wird in der Hauptnierenarterie platziert und führt eine umlaufende kreisförmige Ablation aus (mittels Flüssigkeit im Ballon wird die Endothelschicht gekühlt). Die Spyral HTN-OFF und -ON Studien verwendeten einen spiralförmigen Katheter. Mittels Radiofrequenz-Energie werden die Nierennerven um die Hauptnierenarterie und auch weitere Arterienäste distal der ersten Bifurkation ablatiert.

In allen drei Studien konnten positive Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts erreicht werden, d. h., der biologische Wirkungsnachweis einer Blut-

drucksenkung durch Nierennervenablation ist erbracht.

In der **Radiance HTN-Solo Studie** zeigte sich ein größerer Abfall des Tagesmittelwertes in der ambulanten Blutdruckmessung nach zwei Monaten in der Patientengruppe mit renaler Denervation (-8,5 mmHg) als in der Patientengruppe ohne renale Denervation (-2,2 mmHg). Der Unterschied war signifikant (-6,3 mmHg). Ebenso konnte eine größere Blutdrucksenkung des systolischen Praxisblutdrucks in der Gruppe mit Nierennervenablation erzielt werden (-10,8 mmHg) als in der Gruppe ohne (-3,9 mmHg). Auch hier

zeigte sich beim Vergleich der beiden Gruppen untereinander ein signifikanter Unterschied von -6,5 mmHg zugunsten der Nierenervenablation.

In der **Spyral HTN-OFF MED Studie** zeigte sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis bezüglich des primären Endpunktes. Es kam zu einem Abfall des systolischen 24-h-Blutdrucks von -5,5 mmHg bei Patienten mit renaler Denerivation nach 3 Monaten. In der Placebo-kontrollierten Patientengruppe zeigte sich jedoch kein signifikanter Abfall (-0,5 mmHg). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen lag bei 5,0 mmHg und war signifikant. In der systolischen Praxisblutdruckmessung kam es zu einem signifikanten Abfall in der behandelten Gruppe (-10 mmHg) gegenüber der nicht behandelten Gruppe (-2,3 mmHg). Der Unterschied betrug -7,7 mmHg und war ebenfalls signifikant.

In der **Spyral HTN-ON MED Studie**, in der 1-3 Medikamente erlaubt waren, fanden sich ebenfalls signifikante Ergebnisse. Hier kam es nach 6 Monaten zu einem Abfall des systolischen 24-h-Blutdrucks um -9 mmHg in der Gruppe der Nierenervenablation. In der Placebo-Gruppe kam es lediglich zu einem Abfall von -1,6 mmHg. Die Gruppen unterschieden sich somit signifikant um -7,4 mmHg. In der systolischen Praxisblutdruckmessung zeigte sich in der behandelten Gruppe ein stärkerer Blutdruckabfall (-9,4 mmHg) als in der nicht behandelten Gruppe (-2,6 mmHg), sodass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen von -6,8 mmHg ergab.

Auch wenn die Studien bei unterschiedlichen Ausgangs-Blutdruckwerten und mittels zweier unterschiedlicher Katheter durchgeführt wurden, zeigt sich im Mittel eine Senkung des ambulanten systolischen Blutdrucks um 6 bis 8 mmHg bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Hierbei muss aber auch beachtet werden, dass bei einigen Patienten sogar eine deutlich größere Blutdrucksenkung erzielt werden konnte. Ähnlich wie bei der medikamentösen Therapie scheint es bei diesem Verfahren also auch individuelle Unter-



schiede in der Wirksamkeit zu geben. Ein weiterer wichtiger Punkt scheint die Sicherheit dieser neuen Katheter zu sein. Außer einiger weniger Hämatome an der Einstichstelle gab es keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis sechs Monate nach dem Eingriff. In allen drei Studien zeigte sich ein stabiler Verlauf der Nierenfunktion.

### Relevanz der Ergebnisse

Bisher lag das Blutdruckziel in allen Leitlinien bei einem Blutdruck < 140/90 mmHg. In den neuen amerikanischen Leitlinien wurde bereits bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ein niedrigerer Zielblutdruckwert von < 130/80 mmHg festgelegt (*Whelton PK; Hypertension 2018; 71:e13-e115*). Und gerade bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz scheint eine erhöhte sympathische Aktivität vorzuliegen, die das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz sogar weiter zu beschleunigen scheint (*DiBona GF; Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010; 298:R245; Veelken R; Nature reviews Nephrology 2014; 10:305; Converse RL; N Engl J Med 1992; 327:1912*). Dies verdeutlicht, dass aufgrund eingeschränkter

medikamentöser Therapien in Zukunft die Notwendigkeit weiterer Therapieoptionen steigen wird, um die Zielblutdruckwerte erreichen zu können.

Wie wichtig die Blutdrucksenkung auch in Bezug auf KHK und Schlaganfall ist, konnte ebenfalls eine Metaanalyse von Bluthochdruckstudien zeigen. Beispielsweise wird bei 60 bis 69-jährigen Patienten mit einem diastolischen Blutdruck vor der Behandlung von 90 mmHg das Risiko für eine KHK um 24% und das Risiko für einen Schlaganfall um 33% reduziert. Dies wird bereits bei einer Senkung des diastolischen Blutdrucks um 5 mmHg und des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg durch die Einnahme eines antihypertensiven Medikaments in Standarddosierung erreicht (*Larw MR; BMJ 2009; 338:b1665*).

In der größten bisher verfügbaren Metaanalyse, die mehr als 600.000 Patienten umfasste, die in Interventionsstudien eingeschlossen wurden, konnte die blutdrucksenkende Wirkung eindrucksvoll bemessen werden (Abbildung 2). Eine Reduktion des Blutdrucks um 10 mmHg senkt das Risiko für relevante kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt um 20%. Das Risiko für einen Schlaganfall wird um 27% und das für eine



Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 28% gesenkt (*Ettehad D; Lancet 2016; 387:957*). Diese Zahlen machen einmal mehr deutlich, wie relevant eine Blutdrucksenkung für den Patienten ist. In der mit Nierenervenablation behandelten Patientengruppe kam es in allen drei Ablationsstudien zu einem Blutdruckabfall um ca. 10 mmHg in der Praxismessung. Dies lässt vermuten, dass es entsprechend der Metaanalyse zu einer Reduktion von kardiovaskulären Komplikationen um 20-30% kommt.

### Ausblick

Die Ergebnisse weiterer Studien stehen aktuell noch aus und könnten weitere offene Fragen beantworten. So ist z. B. die Radiance HTN-TRIO Studie zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen und wird weitere Ergebnisse liefern. Um die Sicherheit weiter zu verbessern und auch seltene unerwünschte Ereignisse auszuschließen, werden in Zukunft weitere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit sowie auch mit größere

ren Patientenpopulationen notwendig sein. Eine längere Nachbeobachtungszeit wird auch notwendig sein, um Aussagen über die Dauer der Wirksamkeit dieses Verfahrens treffen zu können. Bisher kam es zwar zu keiner funktionell relevanten Reinnervation, aber die Frage der Reinnervation nach Nierenervenablation ist noch nicht geklärt.

Eine weitere Frage, die es noch zu klären gilt ist, bei welcher Patientenpopulation dieses Verfahren die größte Blutdrucksenkung bewirkt. Aus diesem Grund sind größere Studien notwendig, um klären zu können, bei welcher Patientengruppe die Nierenervenablation am effektivsten ist. In den Studien wurden zudem unterschiedliche Katheter zur Durchführung der Nierenervenablation verwendet. Auch hier ist noch nicht die Frage der Überlegenheit eines Katheters geklärt. Zu einem weiteren Verfahren (Applikation von neurotoxischen Substanzen, wie zum Beispiel Alkohol) laufen aktuell noch Studien, sodass eine endgültige Aussage noch nicht getroffen werden kann.

### Fazit

Es bleibt auch in Zukunft spannend. Auch wenn es noch einige Fragen zu klären gibt, ist die Nierenervenablation bereits jetzt aus der modernen Bluthochdruckbehandlung nicht mehr wegzudenken. Der genaue Platz im Therapiemanagement ist noch zu definieren. Derzeit können den Patienten die Nierenervenablation und andere interventionelle Verfahren nur im Rahmen von Studien und Registern angeboten werden.

#### Interessenkonflikte:

Roland E. Schmieder: Honorare für Vorträge, Konsultation und Advisory Board von Ablative Solutions, Medtronic, Recor und ROX Medical.

Kristina Striepe: Keine.

**Dr. Kristina Striepe**  
**Prof. Dr. Roland E. Schmieder**  
Nephrologie und Hypertensiologie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Erlangen  
[roland.schmieder@uk-erlangen.de](mailto:roland.schmieder@uk-erlangen.de)