

# Perkutane renale Denervation bei therapieresistenter Hypertonie

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 45  
ISSN online 1998-0469



# Perkutane renale Denervation bei therapieresistenter Hypertonie

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2011

### Projektteam

Dr. rer. biol. hum. Silke Thomas, MPH; MDS/ Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V., Essen

Dr. med Heinz-Jürgen Deuber; MDK Bayern/ Medizinischer Dienst der Krankenversicherung in Bayern, Bamberg

Dipl. Ges.-Ök. Martin Wegmann; MDS/ Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V., Essen

### Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Corina Preuß; MDS/ Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V., Essen

Externe Begutachtung: Dr. Josef Kletzmayer, Sozialmedizinisches Zentrum Ost - Donauespital, Wien

Interne Begutachtung: Dr. med. Thomas Grimmsmann, MPH. MDK Mecklenburg-Vorpommern

### Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Wegmann M., Thomas S., Deuber HJ.: Perkutane renale Denervation bei therapieresistenter Hypertonie, Systematischer Review. Decision Support Document. 2011; 45

### Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministerium** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

### IMPRESSUM

#### Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Nußdorferstr. 64/6 Stock, A-1090 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

#### Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 45  
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2011 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

1	Perkutane renale Denervation bei PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie.....	5
1.1	Hintergrund .....	5
1.2	Beschreibung der Leistung .....	5
1.3	Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
1.4	Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	6
2	Literatursuche und -auswahl .....	7
2.1	Fragestellung .....	7
2.2	Einschlusskriterien.....	7
2.3	Literatursuche.....	7
2.4	Literaturauswahl .....	10
3	Beurteilung der Qualität der Studien.....	11
4	Datenextraktion .....	11
4.1	Darstellung der Studienergebnisse .....	11
4.2	Wirksamkeit.....	14
4.3	Sicherheit und Mortalität .....	14
5	Qualität der Evidenz.....	15
6	Diskussion .....	19
7	Empfehlung.....	21
8	Literaturverzeichnis.....	23

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien .....	7
Tabelle 4.2-1: Darstellung der Studienergebnisse.....	12
Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der renalen Denervation .....	16
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage .....	21

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) .....	10
---	----



# 1 Perkutane renale Denervation bei PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie

## 1.1 Hintergrund

Von einer therapieresistenten Hypertonie wird gesprochen, wenn trotz Behandlung mit einer maximal dosierten antihypertensiven Kombinationstherapie bestehend aus Medikamenten aus mindestens 3 verschiedenen pharmakologischen Gruppen (darunter mindestens ein Diuretikum) keine Normalisierung des Blutdruckes erzielt werden kann. [1]

**therapieresistente Hypertonie**

Bei Patienten mit (essentieller) Hypertonie ist meist die Sympathikus-Aktivität gesteigert. Dass die Niere auch an der essentiellen Hypertonie regulierend beteiligt ist, wurde durch die Erfahrungen mit therapeutischer Nephrektomie bei (maligner) Hypertonie bzw. auch nach Nephrektomie infolge anderer Ursachen sowie bei Nierentransplantation gezeigt.

**Niere beteiligt an Hypertonie**

Die sympathischen Nervenfasern verlaufen in der Adventitia der Nierenarterien und innervieren (Efferenzen) die Tubuli, die Gefäße und den juxtaglomerulären Apparat. Dadurch regulieren sie den Blutfluss und das Blutvolumen. Dies erfolgt durch Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Steigerung der tubulären Natrium-Resorption und damit des Körperwassergesamt volumens und der Steifigkeit der Gefäße. Zusätzlich führt eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zur Verminderung der Nierendurchblutung und Steigerung der Proteinurie sowie Resistenz gegen Natriuretisches Peptid. Die Aktivität des Sympathikus-Systems kann mittels lokaler Noradrenalin-Konzentrationsmessung bestimmt werden, deren Höhe mit der Plasmareninkonzentration direkt und dem renalen Blutfluss invers korreliert.

**verschiedene physiologische Mechanismen der Sympathikuswirkung in der Niere**

Sympathische Afferenzen aus den Nierenarterien werden durch renale Ischämie und gesteigerte Adenosin-Konzentrationen sowie durch vermindertes kardiales Schlagvolumen und damit geringerer Durchblutung der Niere aktiviert. Dies äußert sich vor allem bei terminaler Niereninsuffizienz und trägt zum klinischen Bild der renalen Hypertonie bei. Durch die Afferenzen wird die Aktivität dorsaler Hypothalamusanteile moduliert, wodurch die Sympathikusaktivität auf sympathisch innervierte, an der kardiovaskulären Kontrolle beteiligten Organe beeinflusst wird. [2]

**sympathische Nervenfasern können unter anderem bei Niereninsuffizienz zur renalen Hypertermie beitragen**

## 1.2 Beschreibung der Leistung

Die perkutane renale Denervation (PRD) stellt ein minimal-invasives Verfahren dar, mit dessen Hilfe der Blutdruck bei Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck gesenkt werden soll. Dabei werden die zu und von den Nieren führenden sympathischen Nerven per Katheter gezielt verödet, um den Blutdruck steigernden Effekt der Nieren auszuschalten.

**Prinzip der Prozedur**

Man weiß schon seit langem um den Einfluss des vegetativen Nervensystems – genauer: dem des «sympathischen» Teils – auf die Blutdruckregulation. So wurden bereits in den 1950er Jahren in einem operativen Verfahren die Nierenerven an der Niere durchtrennt, was bei den PatientInnen zu einer

**Ablauf der Prozedur**

Blutruksenkung führte. Allerdings war eine größere Operation nötig, die Nebenwirkungen wie Impotenz und Blasen- sowie Darminkontinenz verursachte. [3];[4]

**katheterbasierte  
Hochfrequenzablation  
des Nervengewebes der  
Nierenarterie**

Bei der renalen Denervation wird zunächst ein flexibler Katheter mit einer Elektrode an der Spitze über die Leistenarterie in die Nierenarterie eingeführt. Der Katheter wird dann mit dem Stromgenerator verbunden. Anschließend erfolgt an verschiedenen Stellen die Unterbrechung des sympathischen Nervengewebes durch Hochfrequenzablation (8 Watt) für jeweils ca. 2 Minuten. Die Temperatur der Katheterspitze sowie die Impedanz werden während der Ablation ständig überwacht und die Abgabe der RF-Energie nach einem vorgegebenen Algorithmus geregelt. Die Prozedur wird in der einzelnen Nierenarterie 4-5 Mal wiederholt und dann in der kontralateralen Nierenarterie in gleicher Art und Weise durchgeführt. [2];[5]

**Produktname:  
Symplicity®**

Derzeit gibt es nur ein solches Katheter System auf dem Markt. Dies ist das Symplicity® Catheter System™ der Firma Ardian Inc. (Ardian Inc. wurde inzwischen von der Firma Medtronic übernommen).

**CE-Zertifizierung  
in 2008**

Der Symplicity® Katheter erhielt 2008 die CE-Zertifizierung. In den USA gilt das Produkt als „*Investigational Device. Limited by United States law to investigational use*“. In Australien hat das Produkt die australische TGA-Registrierung der „Australian Therapeutic Goods Administration“.

### 1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

**therapieresistente  
Hypertonie**

Als Indikation zur Anwendung einer renalen Denervation wird die therapieresistente Hypertonie angegeben. Dies bedeutet, dass der Blutdruck bei den betroffenen PatientInnen auch nach medikamentöser Behandlung mit drei antihypertensiven Substanzen, inklusive Diuretika, nicht unter einen Wert von 160 mmHg sinkt.

**dauerhafte Senkung des  
Blutdrucks**

Vorrangiges therapeutisches Ziel ist es, die Blutdruckeinstellung der PatientInnen zu verbessern und dadurch die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Ein weiteres Ziel ist, langfristig die Einnahme blutdrucksenkender Medikamente zu verringern.

### 1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

**im einreichenden KH  
wird mit ca. 25  
Eingriffen/Jahr  
gerechnet**

Gemäß dem beim BMGFJ eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag soll die Leistung mit der vorhandenen Leistung ED010 kombiniert werden. In den einreichenden Krankenhäusern (KH) wird mit ca. 25-100 Eingriffen pro Jahr gerechnet. Eine Schätzung des Leistungsumfangs für Gesamtösterreich sowie eine Kostenabschätzung liegen im eingereichten Vorschlag nicht vor. In Deutschland werden die Kosten pro Eingriff auf ca. EUR 7.500 geschätzt ([www.medinfoweb.de](http://www.medinfoweb.de)).



## 2 Literatursuche und -auswahl

### 2.1 Fragestellung

Ist die perkutane renale Denervation mittels Katheter bei PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie eine wirksame und sichere Alternative zur etablierten Therapieoption (medikamentöse Therapie)?

**PIKO-Frage**

### 2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien für Studien**

*Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien*

Population	PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie, bei denen durch eine medikamentöse Behandlung mit mindestens drei antihypertensiven Medikamenten keine Blutdrucksenkung erreicht werden konnte
Intervention	Perkutane renale Denervation mittels eines Katheters
Kontrollintervention	medikamentöse Behandlung der Hypertonie
Outcomes (Zielvariablen)	<ul style="list-style-type: none"><li>• dauerhafte Senkung des Blutdrucks</li><li>• Reduzierung der Antihypertensiva (Dosis/Anzahl)</li><li>• Mortalität</li><li>• Morbidität</li><li>• Komplikationen während oder nach dem Eingriff</li></ul>
Studiendesign	für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien für Sicherheit: alle Studien (excl. Case Reports)

### 2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 28.01.2011 sowie am 03.02.2011 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via PubMed
- ✿ Embase via Dimdi
- ✿ Cochrane via Dimdi
- ✿ HTA-Datenbank des CRD York
- ✿ NHS EED-Datenbank des CRD York

**systematische  
Literatursuche in  
Datenbanken und  
Websites**

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en Santé  
(<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/index.php?accueil>)
- ✿ Agency for Health Care Research and Quality  
(<http://www.ahrq.gov/clinic/techix.htm>)
- ✿ Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures  
(<http://www.surgeons.org/Content/NavigationMenu/Research/ASERNIPSPublications/default.htm>)
- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search>)
- ✿ Centre for Health Services and Policy Research  
(<http://chspr.ubc.ca/publications>)
- ✿ Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques  
([http://cedit.aphp.fr/index\\_present.html](http://cedit.aphp.fr/index_present.html))
- ✿ Haute Autorité de Santé  
([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j\\_5/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil))
- ✿ Health Technology Advisory Committee  
(<http://www.health.state.mn.us/htac/>)
- ✿ Institute for Clinical Systems Improvement  
([http://www.icsi.org/guidelines\\_and\\_more/technology\\_assessment\\_reports/technology\\_assessment\\_reports\\_-\\_active/](http://www.icsi.org/guidelines_and_more/technology_assessment_reports/technology_assessment_reports_-_active/))
- ✿ Institute of Health Economics  
(<http://www.ihe.ca/>)
- ✿ Kassenärztliche Bundesvereinigung  
(<http://www.kbv.de/hta/2393.html>)
- ✿ Medical Services Advisory Committee  
(<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/home-1>)
- ✿ National Health Services Quality Improvement Scotland  
([http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/CCC\\_FirstPage.jsp](http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/CCC_FirstPage.jsp))
- ✿ National Institute for Health and Clinical Excellence  
(<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp>)
- ✿ New Zealand Health Technology Assessment  
(<http://nzhta.chmeds.ac.nz/>)
- ✿ Swedish Council on Technology Assessment in Health Care  
(<http://www.sbu.se/en/>)
- ✿ Technology Evaluation Center  
(<http://www.bcbs.com/blueresources/tec/>)
- ✿ United States Department of Veterans Affairs  
(<http://www4.va.gov/vatap/publications.htm>)
- ✿ WHO Health Evidence Network  
(<http://www.euro.who.int/HEN>)

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Publikationssprache vorgenommen. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 44 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie sowie eine Übersicht über die ausgeschlossenen Publikationen kann auf Anfrage beim MDS angefordert werden.

Eine Anfrage beim Hersteller (die österreichische Niederlassung von Medtronic wurde kontaktiert, da Medtronic die Firma Ardian Inc. übernommen hat) bezüglich Literatur und Informationen, insbesondere zur noch unpublizierten randomisierten Studien, lieferte zahlreiche Quellen, von denen jedoch nur zwei die Einschlusskriterien (Tabelle 2.2-1) erfüllen. Diese Quellen waren bereits in der systematischen Recherche enthalten. Es wurde zudem mitgeteilt, dass derzeit keine weiteren Studien geplant seien.

Ergänzend wurden die Literaturliste und Informationen zu laufenden und abgeschlossenen Studien von der Hersteller-Internetseite ([www.ardian.com](http://www.ardian.com)) berücksichtigt.

Durch Handsuche wurden zusätzliche 11 Publikationen identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 55 erhöhte.

**alle Sprachen**

**Suchstrategie auf  
Anfrage**

**Hersteller-  
Informationen**

**insgesamt 55  
Publikationen  
identifiziert**

## 2.4 Literatursauswahl

### Literatursauswahl

Insgesamt standen 55 Publikationen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

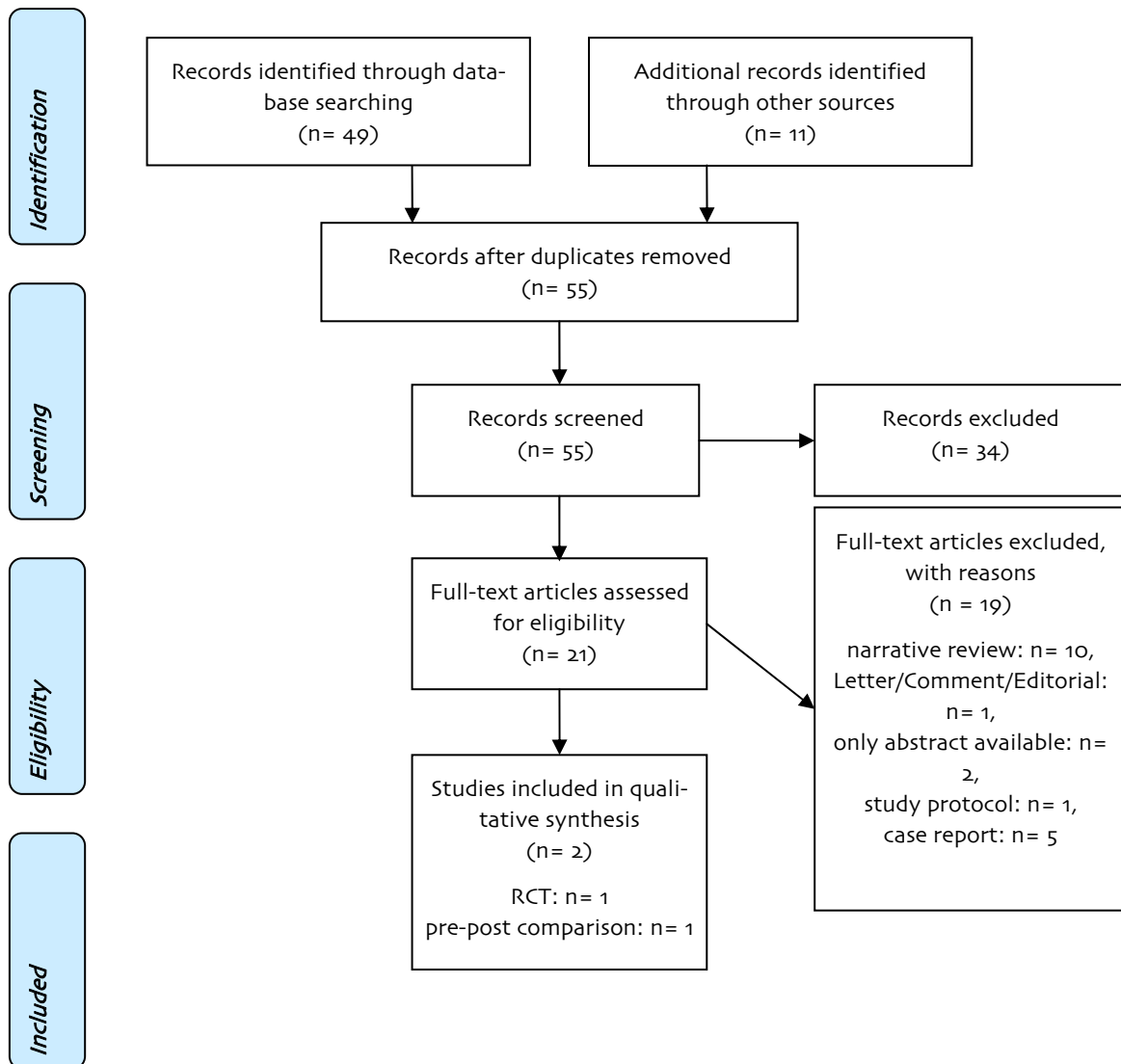


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

### 3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden. [6]

**Qualitätsbeurteilung der Studien**

### 4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

**Datenextraktion**

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) wurde eine Publikation identifiziert, die den definierten Einschlusskriterien (Tabelle 2.2-1) genügt.

**ein RCT eingeschlossen**

Die Symplicity HTN-II-Studie ist eine multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich der renalen Denervation mit einer weiterführenden medikamentösen Therapie mit Antihypertensiva. [7]

Darüber hinaus wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich identifiziert, der die Sicherheit und die Wirksamkeit der renalen Denervation untersucht (Symplicity HTN-I). In dieser Studie wurde bei allen eingeschlossenen Patienten eine renale Denervation durchgeführt. [3]

**ein weiterer Vorher-Nachher-Vergleich eingeschlossen**

In Abschnitt 4.1 werden die Charakteristika und Ergebnisse der randomisierten Symplicity HTN-II-Studie sowie die des Vorher-Nachher-Vergleichs dargestellt.

#### 4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) liegt derzeit eine randomisierte, kontrollierte Studie (Symplicity HTN-2) vor. Die Studie vergleicht die renale Denervation mit der herkömmlichen medikamentösen Therapie der Hypertonie. Die Studiencharakteristika und die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2-1 zusammengefasst.

**eine kontrollierte Studie verfügbar**

Ein prospektiver Vorher-Nachher-Vergleich (Symplicity HTN-1) liefert stark eingeschränkte Evidenz über Wirksamkeit und Sicherheit der renalen Denervation. Studiencharakteristika und Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 4.2-1 dargestellt.

**ein Vorher-Nachher-Vergleich eingeschlossen**

Tabelle 4.2-1: Darstellung der Studienergebnisse

Name der Studie	Symlicity HTN-2 Studie	Symlicity HTN-1 Studie
Autor, Jahr, Referenznummer	Symlicity HTN-2 Investigators 2010 [7]	Krum 2009 [3]
Land	Australien, Europa, Neuseeland	Australien, Europa
Sponsor	Ardian Inc.	Ardian Inc.
Studiendesign	RCT	Vorher-Nachher-Vergleich
Zielsetzung	Überlegenheitsstudie	/
Anzahl Patienten randomisiert	106 (52 renale Denervation, 54 medikamentöse Therapie)	50
Patientenkollektiv	Alle in den Zentren rekrutierten PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie	Alle in den Zentren rekrutierten PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie
Anzahl Zentren	24	5
Produktname	Symlicity® Catheter System™	Symlicity® Catheter System™
Details der Prozedur	Renale Denervation; Heparin; Beruhigungssowie Betäubungsmittel bei Bedarf	Renale Denervation
Details zur Kontrolle	Fortführung der medikamentösen Therapie	keine Kontrollgruppe
Indikation	PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie (erfolgreiche Behandlung mit mind. 3 Antihypertensiva) mit einem systolischen Blutdruck von $\geq 160$ mmHg	PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie (erfolgreiche Behandlung mit mind. 3 Antihypertensiva) mit einem systolischen Blutdruck von $\geq 160$ mmHg
Beobachtungsdauer	6 Monate	1 Jahr
<b>Baseline-Merkmale</b>		
Alter Patienten	Intervention (n=52): $\bar{x}$ 58 Kontrolle (n=54): $\bar{x}$ 58	$\bar{x}$ 58
Blutdruck systolisch/diastolisch	Intervention (n=52): $\bar{x}$ 178/97 mmHg Kontrolle (n=54): $\bar{x}$ 178/98 mmHg	$\bar{x}$ 177/101 mmHg
Anzahl antihypertensiver Medikamente	Intervention (n=52): $\bar{x}$ 5,2 Kontrolle (n=54): $\bar{x}$ 5,3	$\bar{x}$ 4,7
<b>Ergebnisse</b>		
Senkung des Blutdrucks systolisch/diastolisch (Krankenhaus-Messung) [primärer Endpunkt]	<b>1 Monat:</b> Intervention (n=49): -20/-7 mmHg Kontrolle (n=51): 0/0 mmHg <b>6 Monate:</b> Intervention (n=49): -32/-12 mmHg Kontrolle (n=51): 1/0 mmHg	<b>1 Monat</b> (n=41): -14/-10 mmHg <b>6 Monate</b> (n=26): -22/-11 mmHg <b>1 Jahr</b> (n=9): -27/-17 mmHg
Senkung des Blutdrucks systolisch/diastolisch (Messung zu Hause)	<b>6 Monate:</b> Intervention (n=32): -20/-12 mmHg Kontrolle (n=40): 2/0 mmHg	keine Angaben
Blutdrucksenkung $\geq 10$ mmHg	<b>6 Monate:</b> Intervention (n=49): 41 Kontrolle (n=51): 18 $p < 0,01$	keine Angaben
Blutdruck < 140 mmHg	<b>6 Monate:</b> Intervention (n= 49): 19 Kontrolle (n= 51): 3 $p < 0,01$	
weniger Antihypertensiva	Intervention (n=49): 10 Kontrolle (n=51): 3 $p = 0,04$	4/41
mehr Antihypertensiva	Intervention(n=49): 4 Kontrolle (n=51): 6 $p = 0,74$	9/41
Mortalität	Keine Angaben	keine Angaben

Name der Studie	Symlicity HTN-2 Studie	Symlicity HTN-1 Studie
Komplikationen während/ kurz nach dem Eingriff	Pseudoaneurysma (n=1) Blutdruckabfall (n=1) Harnwegsinfekt (n=1) verlängerten Krankenhausaufenthalt, um Parästhesien zu beurteilen (n=1) Rückenschmerzen, 1 Monat andauernd (n=1) vorübergehende Bradykardie (n=7)	Pseudoaneurysma (n=1) Dissektion der Nierenarterie (n=1)
Komplikationen längerfristig	Intervention: Übelkeit und Ödeme (n=1) vorübergehende Herzattacke (n= 1) hypotensive Episode (n=1) hypertensive Krise (n= 1) hypertensiver Notfall (n=3) Einsetzen eines Koronarstents nach Angina (n=1)  Kontrolle: vorübergehende Herzattacke (n=2) Einsetzen eines Koronarstents nach Angina (n=1) Hypertensiver Notfall (n= 2)	
Nierenfunktion (6 Monate)	keine Veränderung in relevanten Messgrößen zu Baseline in beiden Gruppen	Bei 25% der Patienten: Anstieg der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) von $\geq 20\%$

Die Einschlusskriterien der randomisierten Symlicity HTN-2 Studie und des Vorher-Nachher-Vergleiches Symlicity HTN-1 weichen nicht voneinander ab. Eingeschlossen wurden therapieresistente Patienten zwischen 18-85 Jahren, einem systolischen Blutdruck von  $\geq 160$  mmHg (über einen Zeitraum von 2 Wochen vor Studienbeginn;  $\geq 150$  bei Diabetikern) und einer regelmäßigen Einnahme von mindestens 3 Antihypertensiva. Darüber hinaus musste vor Studienbeginn die anatomische Eignung für die renale Denervation durch ein bildgebendes Verfahren bestätigt werden.

#### Einschlusskriterien

Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Symlicity HTN-2 Studie betrug sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe 58 Jahre. Der Blutdruck zu Studienbeginn war ebenfalls in beiden Gruppen annähernd gleich (178/97 vs. 178/98) ebenso wie die Anzahl antihypertensiver Medikamente (5,2 vs. 5,3).

#### Studienpopulation

Die Patienten in der Symlicity-HTN-1 Studie wiesen ähnliche Merkmale auf.

Nach Randomisierung wurde bei den Patienten im Interventionsarm der Symlicity HTN-2 Studie eine renale Denervation mittels des Symlicity-Kathetersystems durchgeführt. Alle Patienten erhielten während der Intervention Heparin sowie Beruhigungs- oder Betäubungsmittel bei Bedarf. Zusätzlich zur renalen Denervation führten die Patienten ihre Medikation wie zu Studienbeginn weiter fort. Änderungen der Medikation sollten sowohl im Interventionsarm als auch in der Kontrollgruppe nicht vorgenommen werden. Ausnahmen waren Blutdruckveränderungen  $> 15$  mmHg gegenüber des Baseline-Wertes bzw.  $< 120$  mmHg ( $< 110$  Diabetiker) oder „adverse events“, die auf den Blutdruck oder die Blutdruckmedikation zurückgeführt werden konnten. [8]

#### Eigenschaften der Prozedur

## 4.2 Wirksamkeit

<b>ein RCT, ein Vorher-Nachher-Vergleich</b>	Zur Beantwortung der Frage nach der Wirksamkeit einer renalen Denervation mittels des Symplicity-Kathetersystems liegt aktuell eine randomisiert kontrollierte Studie vor. Ein weiterer Vorher-Nachher-Vergleich liefert Daten zur Wirksamkeit mit eingeschränkter Validität.
<b>Senkung des Blutdrucks in der Interventionsgruppe</b>	<p>Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte nach 6 Monaten eine Senkung von 32 mmHg beim systolischen sowie 12 mmHg beim diastolischen Blutdruck („office-based“) erreicht werden [primärer Endpunkt]. In der Kontrollgruppe stieg dagegen der systolische Blutdruck um 1 mmHg an, der diastolische Blutdruck veränderte sich nicht. Auch für den zu Hause gemessenen Blutdruck („home-based“) konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden (-20/-12 mmHg vs. +2/0 mmHg). Nach 6 Monaten erreichten in der Interventionsgruppe 41 Patienten (84%) eine Senkung des Blutdrucks um <math>\geq 10</math> mmHG, in der Kontrollgruppe war dies bei 18 Patienten (35%) der Fall. Hinsichtlich des Endpunktes der Blutdrucksenkung unter einen Wert von 140 mmHg erreichten in der Interventionsgruppe 19 Patienten den vorgegebenen Zielwert, in der Kontrollgruppe hingegen nur 3 Patienten (39 % vs. 6%, <math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Im Bezug auf die Medikation mit Antihypertensiva konnte bei 10 Patienten des Interventionsarms (20%) die Anzahl reduziert werden. In der Kontrollgruppe war dies bei 3 Patienten (6%) der Fall. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (<math>p = 0,04</math>). Bei 4 Patienten des Interventionsarms (8%) sowie 6 Patienten der Kontrollgruppe (12%) wurde die Medikation erhöht.</p>
<b>Vorher-Nachher-Vergleich zeigt ebenfalls eine Blutdrucksenkung</b>	Die Ergebnisse der Beobachtungsstudie zeigen eine Senkung des Blutdrucks nach einem Jahr von 27 mmHg im systolischen und 17 mmHg im diastolischen Bereich. Bei 4 Patienten (10%) konnte die Medikation reduziert werden, bei 9 Patienten (22%) musste sie hingegen erhöht werden.
<b>keine Veränderung der Nierenfunktion</b>	Die Symplicity HTN-2 Studie zeigte in beiden Studienarmen keine Veränderung der Nierenfunktion in relevanten Messgrößen im Vergleich zu Baseline. Im Vorher-Nachher-Vergleich der Symplicity HTN-1 Studie zeigte sich bei 25% der Patienten eine Zunahme der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) um mehr als 20%.

## 4.3 Sicherheit und Mortalität

<b>Nebenwirkungen bei 25% der Patienten nach renaler Denervation</b>	Während bzw. kurz nach dem Eingriff wurden in der Symplicity HTN-2 Studie 5 Ereignisse im Zusammenhang mit der Prozedur beobachtet, die eine Behandlung erforderten. Sieben Patienten des Interventionsarmes (13%) wiesen darüber hinaus vorübergehend eine Bradykardie auf. In der Beobachtungsstudie traten bei 2 von 45 Patienten (4%) Komplikationen auf.
<b>keine Daten zur Mortalität</b>	<p>In der Symplicity HTN-2 Studie benötigten nach einen Zeitraum von 6 Monaten 8 Patienten in der Interventionsgruppe eine stationäre Behandlung (16%) aufgrund eines schwerwiegenden Ereignisses, in der Kontrollgruppe waren es 5 Patienten (10%).</p> <p>Angaben zur Mortalität liegen für die Kollektive beider Studien nicht vor.</p>



## 5 Qualität der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [6]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit der renalen Denervation mittel bis niedrig.

**Qualität der Evidenz  
nach GRADE**

**mittel bis niedrige  
Evidenzstärke für  
Intervention**

Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der renalen Denervation

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors+	Quality of evidence
<b>Comparative efficacy: lowering of blood pressure ("office-based", 6 months)</b>							
1/100	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: -32/-12 mmHg Controls: 1/0 mmHg	No	Moderate
<b>Efficacy: lowering of blood pressure ("office-based", 6 months)</b>							
1/9	Before-After	No serious limitations: no control group	Only one study	Direct	-27/-17 mmHg	Availability of 12-months data only in 9/45 cases	Very low
<b>Comparative efficacy: lowering of blood pressure ("home-based", 6 months)</b>							
1/72	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: -20/-12 mmHg Controls: 2/0 mmHg	No	Moderate
<b>Comparative efficacy: lowering of blood pressure <math>\geq 10</math> mmHg (6 months)</b>							
1/100	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 84% Controls: 35%	No subgroup analysis regarding Diabetes type II	Low
<b>Comparative efficacy: lowering of blood pressure under 140 mmHg (6 months)</b>							
1/100	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 39% Controls: 6%	No subgroup analysis regarding Diabetes type II	Low
<b>Comparative efficacy: reduced antihypertensiva intake (6 months)</b>							
1/100	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 20% Controls: 6%	No	Moderate
<b>Efficacy: reduced antihypertensiva intake</b>							
1/41	Before-After	No serious limitation: no control group	Only one study	Direct	22%	Time point of follow-up measure not indicated	Very low
<b>Comparative efficacy: increased antihypertensiva intake (6 months)</b>							
1/100	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 8% Controls: 12%	No	Moderate
<b>Efficacy: increased antihypertensiva intake</b>							
1/41	Before-After	No serious limitation: no control group	Only one study	Direct	10%	Time point of follow-up measure not indicated	Very low
<b>Outcome: mortality</b>							
No evidence							

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors+	Quality of evidence
<b>Outcome: complications during/shortly after intervention</b>							
1 /52	RCT	No serious limitation	Only one study	Direct	13%	No	Moderate
1 /45	Before-After	No serious limitation: no control group	Only one study	Direct	4%	No	Very low
<b>Outcome: late complications</b>							
1 / 100	RCT	No serious limitation	Only one study	Direct	Intervention: 16% Controls: 10%	No	Moderate

+ Low incidence, lack of precise data, sparse data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

\* Lack of blinding, short Follow-up



## 6 Diskussion

Die derzeit verfügbare Evidenz erlaubt keine klare Aussage über den Nutzen der perkutanen renalen Denervation. Die im Rahmen der Recherche identifizierte Symplicity HTN-2-Studie, eine randomisiert kontrollierte Studie, ist für einen Wirksamkeitsnachweis nur bedingt geeignet. Die zweite identifizierte Studie, eine unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie, liefert aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nur stark eingeschränkte Ergebnisse für einen Nutzensnachweis.

Die Symplicity HTN-2 Studie untersucht therapieresistente Hypertonie-PatientInnen mit einem Baseline-Wert von  $\geq 160$  mmHg. Es zeigt sich, dass bei Patienten, die mit der renalen Denervation behandelt wurden, nach 6 Monaten der Blutdruck im Vergleich zur medikamentös behandelten Kontrollgruppe deutlich stärker gesenkt werden konnte (sowohl im Krankenhaus als auch Zuhause gemessen). Darüber hinaus erreichten signifikant mehr Patienten in der Interventionsgruppe einen Zielwert von  $< 140$  mmHg (39% vs. 6%,  $p < 0,01$ ). Zudem konnte der Blutdruck bei einer größeren Anzahl von Patienten der Interventionsgruppe um mehr als 10 mmHg gesenkt werden (84% vs. 35%,  $p < 0,001$ ).

Die renale Denervation zielt neben der Blutdrucksenkung auch auf eine Reduzierung der Antihypertensiva. Zwar zeigt die Symplicity HTN-2 Studie, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe die Medikation bei einem größeren Anteil der Patienten mit renaler Denervation reduziert werden konnte, insgesamt war dies jedoch nur bei 20% der Patienten der Fall. Bei 8% der Patienten musste die Medikation dagegen erhöht werden.

Die beobachteten Effekte für die Endpunkte „Zielwert  $< 140$  mmHG“ sowie „Blutdrucksenkung  $> 10$  mmHg“ sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Diabetiker konnten zu Baseline einen niedrigeren Blutdruck ( $< 150$  mmHg) aufweisen als die übrigen Patienten ( $> 160$  mmHg), zudem war der Anteil der Diabetiker im Interventionsarm höher als in der Kontrollgruppe (40% im Interventionsarm vs. 28% in der Kontrollgruppe). Somit bestünde für Patienten des Interventionsarmes u.U. eine größere Wahrscheinlichkeit einen Blutdruck mit einem Zielwert von  $< 140$  mmHg zu erreichen, als für die der Kontrollgruppe. Um diese Problematik genauer abschätzen zu können, wäre eine Subgruppenanalyse wünschenswert gewesen.

Ein Ziel der renalen Denervation ist es, durch die Blutdrucksenkung die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Für diese Endpunkte fehlen bislang belastbare Daten. Um Aussagen hierzu treffen zu können, bedarf es eines längeren Studienzeitraumes. Das gilt insbesondere vor dem Hintergrund einer Diskussion dahingehend, ob sich die denervierten Nierenzellen nach einem längeren Zeitraum regenerieren, was zu einem erneuten Anstieg des Blutdruckes und einer möglichen Reintervention führen könnte. [7]

Der Vorher-Nachher-Vergleich (Symplicity HTN-1) liefert solche längerfristigen Daten (12 Monate). Allerdings stehen diese langfristigen Ergebnisse nur für 9 Patienten zur Verfügung und ein Vergleich zu einer Kontrollgruppe fehlt. Vorhandene Daten für einen Zeitraum von 24 Monaten stehen leider nur unvollständig in Form eines Kongressabstracts zur Verfügung.

**Wirksamkeit und Sicherheit derzeit nicht klar beurteilbar**

**stärkere Blutdrucksenkung durch renale Denervation**

**sowohl Zu- als auch Abnahme der Medikation**

**mögliche Verzerrungen bei zwei Endpunkten**

**keine Daten zu Morbidität und Mortalität**

**keine Evidenz aus Langzeitstudien**

**erhöhte Anzahl an  
Nebenwirkungen**

Bezogen auf unerwünschte Wirkungen, zeigt die Symplicity HTN-2 Studie, dass die stärkere Blutdrucksenkung für Patienten mit einer renalen Denervation mit einer erhöhten Anzahl an unerwünschten Wirkungen (sowohl perioperativ als auch längerfristig) einhergeht. Während des Eingriffes bzw. kurz danach traten u.a. bei 13% der Patienten Bradykardien auf, die eine Behandlung erforderten. Längerfristig traten bei 16% der Patienten schwerwiegende Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe waren es dagegen 10%. Ergebnisse zur Mortalität lieferte die Studie nicht.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass belastbare Daten zur Einschätzung der Mortalität und Morbidität derzeit nicht vorliegen. Die Ergebnisse des derzeit einzig verfügbaren RCT (Simplicity HTN-2) stehen lediglich für einen Zeitraum von 6 Monaten zur Verfügung, aussagekräftige Langzeitdaten zur Blutdrucksenkung fehlen. Methodische Einschränkungen der Studie (fehlende Verblindung, Ungleichheit der Gruppenzusammensetzung hinsichtlich Diabetes) schränken die Aussagekraft zusätzlich ein.

## 7 Empfehlung

In Tabelle 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

*Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage*

	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog <b>wird empfohlen</b> . (alt Empfehlung 1)
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>mit Einschränkung empfohlen</b> . (alt Empfehlung 3)
<b>X</b>	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> <b>nicht empfohlen</b> . (alt Empfehlung 4)
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>nicht empfohlen</b> . (alt Empfehlung 2)

Begründung:

Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen renalen Denervation im Vergleich zur medikamentösen Behandlung der Hypertonie beurteilen zu können. Eine Re-Evaluierung wird empfohlen, wenn aussagekräftige Langzeitdaten zur Blutdrucksenkung zur Verfügung stehen.





## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Calhoun, D. A., Jones, D., Textor, S., Goff, D. C., Murphy, T. P., Toto, R. D., White, A., Cushman, W. C., White, W., Sica, D., Ferdinand, K., Giles, T. D., Falkner, B., Carey, R. M. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 2008; 51 (6): 1403-1419
- [2] Schlaich, M. P., Sobotka, P. A., Krum, H., Whitbourn, R., Walton, A., Esler, M. D. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension*, 2009; 54 (6): 1195-1201
- [3] Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P. A., Sadowski, J., Bartus, K., Kapelak, B., Walton, A., Sievert, H., Thambar, S., Abraham, W. T., Esler, M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*, 11-4-2009; 373 (9671): 1275-1281
- [4] Mahfoud, F., Schlaich, M., Cremers, B., Böhm, M. Neue Methode. Interventionelle renale sympathische Denervation bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie. *Kardiologie*, 2009; 3 474-479
- [5] Krum, H., Schlaich, M., Sobotka, P., Scheffers, I., Kroon, A. A., de Leeuw, P. W. Novel procedure- and device-based strategies in the management of systemic hypertension. *Eur Heart J*, 2011; 32 (5): 537-544
- [6] Methodenhandbuch für systematische Übersichtsarbeiten. Internes Manual des LBI-HTA. [http://hta.lbg.ac.at/media/pdf/Internes\\_Manual.pdf](http://hta.lbg.ac.at/media/pdf/Internes_Manual.pdf), 2010;
- [7] Esler, M. D., Krum, H., Sobotka, P. A., Schlaich, M. P., Schmieder, R. E., Böhm, M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 4-12-2010; 376 (9756): 1903-1909
- [8] Ardian, Inc. Renal denervation in patients with uncontrolled hypertension SYMPPLICITY® HTN-2. Protocol.2009; TP-058