

Perkutane renale Denervation bei therapieresistenter Hypertonie

Systematischer Review –
1. Update 2012



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 45/ Update 2012
ISSN-online: 1992-0496

Perkutane renale Denervation bei therapieresistenter Hypertonie

Systematischer Review –
1. Update 2012



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Juni 2012

Projektteam

Projektleitung: Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister-Koss, MA

Projektbearbeitung: Markus Reichel

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Interne Begutachtung: P.D. Dr. phil. Claudia Wild

Korrespondenz

Ingrid Zechmeister-Koss; ingrid.zechmeister@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Reichel M., Zechmeister-Koss I. 2012. Renale Denervation. Systematischer Review – 1. Update. Decision Support Document Nr. 45/ Update 2012 Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment

Interessenskonflikt

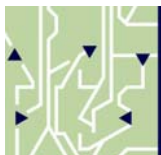
Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstraße 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 LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 45/ Update 2012
ISSN-online: 1992-0496

© 2012 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

1	Zusammenfassung des Reviews 2011	5
1.1	Hintergrund, Leistungsbeschreibung.....	5
1.2	Fragestellung, Einschlusskriterien.....	6
1.3	Wirksamkeit und Sicherheit	6
1.4	Empfehlung.....	7
2	Update 2011	9
2.1	Literatursuche und –auswahl.....	9
2.2	Darstellung der Studienergebnisse.....	11
2.3	Beurteilung der Wirksamkeit	14
2.4	Beurteilung der Sicherheit	14
2.5	Stärke der Evidenz	15
2.6	Diskussion.....	18
3	Empfehlung.....	21
4	Literaturverzeichnis.....	23
5	Anhang	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	11
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Einschlusskriterien	6
Tabelle 2.2-1: Darstellung der Studienergebnisse (MEL 2011 + Update 2012).....	12
Tabelle 2.5-1: Evidenzprofil: Wirksamkeit und Sicherheit der renalen Denervation	16
Tabelle 2.6-1: Laufende relevante Studien.....	19
Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	21

1 Zusammenfassung des Reviews 2011

1.1 Hintergrund, Leistungsbeschreibung

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 (<140/90mm Hg) erzielt werden kann [1]. Etwa 5–15% aller PatientInnen mit Bluthochdruck weisen eine therapieresistente arterielle Hypertonie auf [2].

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

Die perkutane renale Denervation (PRD) stellt ein minimal-invasives Verfahren dar, mit dem die zu und von den Nieren führenden sympathischen Nerven per Katheter gezielt verödet werden, um den Blutdruck steigernden Effekt der Nieren auszuschalten.

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 [3, 4].

Das Symplicity® Catheter System™ der Firma Ardian Inc. (Ardian Inc. wurde inzwischen von der Firma Medtronic übernommen) 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“. Derzeit werden weitere Kathetersysteme z.B. der Celcius Thermacool Catheter von der Firma Biosense Webster, in laufenden Studien getestet.

Im Jahr 2011 wurde von 25-100 Eingriffen pro einreichender Krankenanstalt (KA) und von Kosten von ca. 7.500 € pro Eingriff ausgegangen.

therapieresistente Hypertonie

Niere beteiligt an Hypertonie

Prinzip der Prozedur

Ablauf der Prozedur

Produktname: Symplicity®

Eu. CE-Zertifizierung in 2008

USA nur als „Investigational Device“

1.2 Fragestellung, Einschlusskriterien

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

Tabelle 1.2-1: 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"> • dauerhafte Senkung des Blutdrucks • Reduzierung der Antihypertensiva (Dosis/Anzahl) • Mortalität • Morbidität • Komplikationen während oder nach dem Eingriff
Studiendesign	für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien für Sicherheit: alle Studien (excl. Case Reports)

1.3 Wirksamkeit und Sicherheit

**2011: ein RCT, ein Vorher-Nachher-Vergleich
Senkung des Blutdrucks in der Interventionsgruppe**

In der bis 2011 einzigen randomisiert-kontrollierten Simplicity HTN-2 Studie konnte bei der Interventionsgruppe (52 PatientInnen) im Vergleich zur Kontrollgruppe (54 PatientInnen) ein signifikant niedrigerer Blutdruck gemessen werden. Nach 6 Monaten war eine Senkung des Blutdrucks um 32 mmHg systolisch und 12 mmHg diastolisch erreicht worden. Bei 41 PatientInnen der Interventionsgruppe (84%) im Vergleich zu 18 PatientInnen der Kontrollgruppe (35%) wurde eine Senkung des Blutdrucks um ≥ 10 mmHg erreicht. 15% erreichten diese Senkung nicht. Der vorgegebene Zielwert von einem Blutdruck unter 140 mmHg wurde bei 19 PatientInnen im Gegensatz zu 3 PatientInnen in der Kontrollgruppe erreicht (39 % vs. 6%, $p < 0,01$).

Bei der Medikation konnte die Zahl der Antihypertensiva im Interventionsarm lediglich bei 10 PatientInnen (20%) im Vergleich zu 3 PatientInnen im Kontrollarm (6%) herabgesetzt werden.

Die Beobachtungsstudie (Simplicity HTN1-Studie) bestätigt die blutdrucksenkende Wirkung nach einem Jahr mit Werten von 27 mmHg im systolischen und 17 mmHg im diastolischen Bereich. Hingegen wurde nur bei 4 PatientInnen (10%) eine Reduzierung der Medikation erreicht, während sie bei 9 PatientInnen (22%) erhöht wurde.

Vorher-Nachher-Vergleich: ebenfalls Blutdrucksenkung, jedoch erhöhte Medikation bei 22%

Eine Veränderung der Nierenfunktion in den relevanten Messgrößen konnte nicht nachgewiesen werden.

keine Veränderung der Nierenfunktion

In der Symplicity HTN-2 Studie wurden 5 Ereignisse im Zusammenhang mit der Prozedur beobachtet, die eine Behandlung erforderten. Des Weiteren wiesen 7 PatientInnen des Interventionsarmes (13%) vorübergehend eine Bradykardie auf. Stationäre Behandlungen wurden in der Interventionsgruppe bei 8 PatientInnen (16%) und bei 5 PatientInnen der Kontrollgruppe benötigt. In der Symplicity HTN-1 Studie traten bei 2 von 45 PatientInnen (4%) Komplikationen auf.

Nebenwirkungen bei 25%

Angaben zur Mortalität liegen für die Kollektive beider Studien Symplicity HTN-1+2 nicht vor.

keine Daten zur Mortalität

1.4 Empfehlung

Auf Basis der vorliegenden Evidenz wurde 2011 die Aufnahme in den Leistungskatalog nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde als nicht ausreichend angesehen. Eine Re-Evaluierung wurde empfohlen, wenn aussagekräftige Langzeitdaten zur Blutdrucksenkung zur Verfügung stehen.

Empfehlung: derzeit keine Aufnahme in den Leistungskatalog 2011

2 Update 2011

2.1 Literatursuche und –auswahl

Die systematische Literatursuche wurde am 03.05.2012 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

**systematische
Literatursuche 2011-
2012**

Darüber hinaus wurde am 03. 05. 2012 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/ASERNIP/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)
- ✿ Haute Autorité de Santé
(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/)
- ✿ 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)
- ✿ 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>)

**insgesamt 66
Publikationen
identifiziert**

Die Suche wurde auf den Zeitraum 01/2011- 05/2012 und klinische Studien sowie systematische Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 64 bibliographische Zitate vor. Ergänzend wurde eine Handsuche (inklusive Kontaktaufnahme mit der Firma Medtronic) durchgeführt, was die Anzahl der Zitate (nach Deduplikation) auf 66 erhöhte. 13 Volltextartikel wurden zur weiteren Ansicht bestellt (siehe Abbildung 2.1-1).

**1 24-Monate Vorher-
Nachher-Vergleich
eingeschlossen**

Nach Begutachtung der Literatur konnte 1 Studie, welche die Einschlusskriterien (siehe Tab. 1.2-1) erfüllt, identifiziert und zur Ergänzung und Darstellung der aktuellen Datenlage für das Update 2012 verwendet werden:

- ✿ 24 Monate Renal-Denervation study : 1 Vorher-Nachher-Vergleich [5]

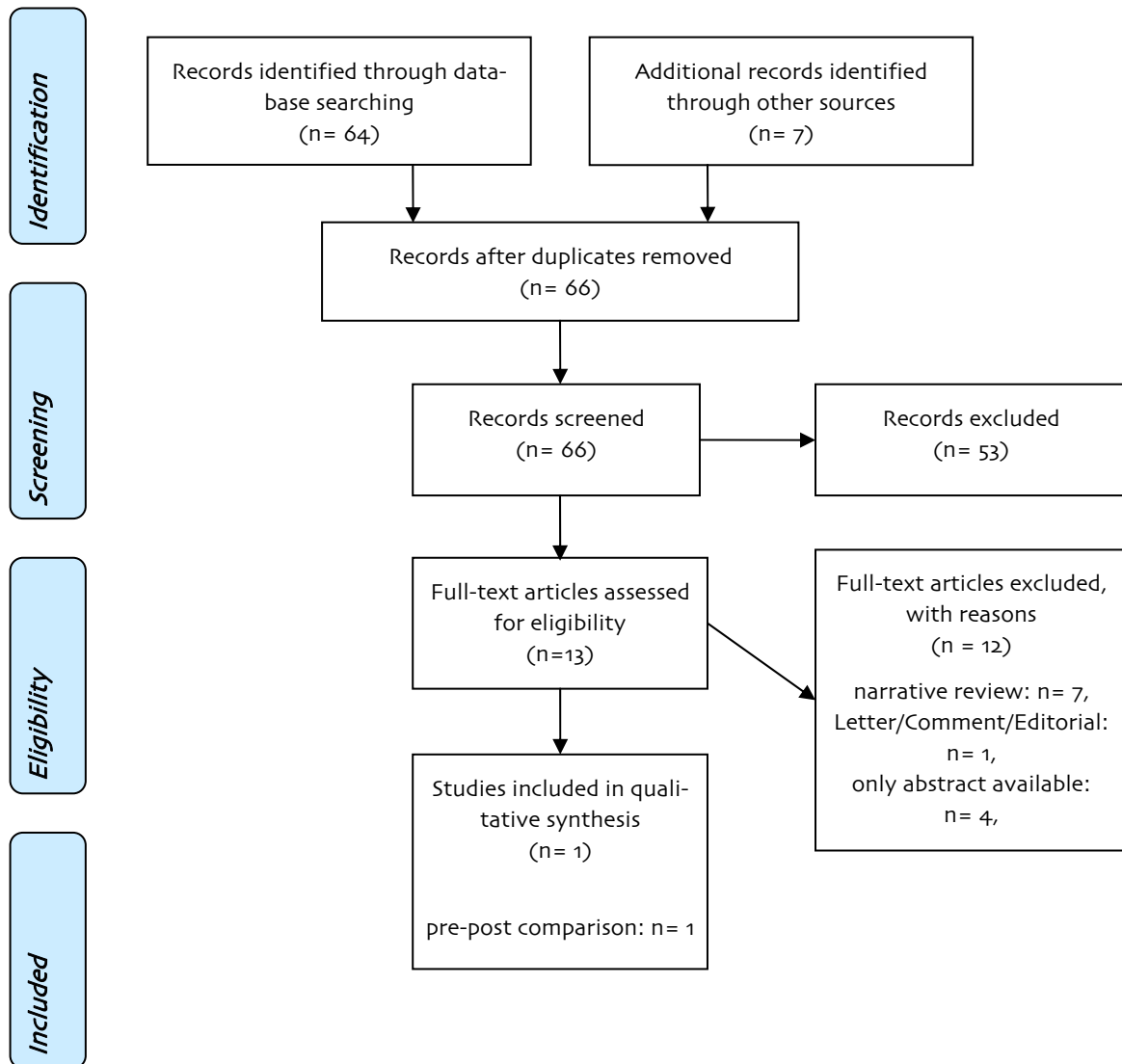


Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

2.2 Darstellung der Studienergebnisse

Die Ergebnisse des MEL-Berichts 2011 sind in den Tabellen 2.2-1 unter der Kategorie Bericht 2011 dargestellt. Die Ergebnisse der neu eingeschlossenen Studie wurden in dem Abschnitt Update 2012 angefügt.

**Datenextraktions-
tabellen 2011 und 2012**

Tabelle 2.2-1: Darstellung der Studienergebnisse (MEL 2011 + Update 2012)

	Bericht 2011		Uptdate 2012
Name der Studie	Symplcity HTN-2 Studie	Symplcity HTN-1 Studie	
Autor, Jahr, Referenznummer	Symplcity HTN-2 Investigators 2010 [6]	Krum 2009 [7]	Krum et al. 2011 (Symplcity HTN-1 Investigators) [5]
Land	Australien, Europa, Neuseeland	Australien, Europa	Australien, Europa, Vereinigte Staaten
Sponsor	Ardian Inc.	Ardian Inc.	Ardian Inc.
Studiendesign	RCT	Vorher-Nachher-Vergleich	Vorher-Nachher-Vergleich
Zielsetzung	Überlegenheitsstudie	/	Nachhaltigkeit der Blutdrucksenkung
Anzahl PatientInnen (randomisiert)	106 (52 renale Denervation, 54 medikamentöse Therapie)	50	153
PatientInnenkollektiv	Alle in den Zentren rekrutierten PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie	Alle in den Zentren rekrutierten PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie	Alle in den Zentren rekrutierten PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie
Anzahl Zentren	24	5	19
Produktname	Symplcity® Catheter System™	Symplcity® Catheter System™	Symplcity® Catheter System™
Details der Prozedur	Renale Denervation; Heparin; Beruhigungs- sowie Betäubungsmittel bei Bedarf	Renale Denervation	Renale Denervation
Details zur Kontrolle	Fortführung der medikamentösen Therapie	keine Kontrollgruppe	keine Kontrollgruppe
Indikation	PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie (erfolgreiche Behandlung mit mind. 3 Antihypertensiva) mit einem systolischen Blutdruck von ≥ 160 mmHg	PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie (erfolgreiche Behandlung mit mind. 3 Antihypertensiva) mit einem systolischen Blutdruck von ≥ 160 mmHg	PatientInnen mit therapieresistenter Hypertonie (erfolgreiche Behandlung mit mind. 3 Antihypertensiva) mit einem systolischen Blutdruck von ≥ 160 mmHg
Beobachtungsdauer	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre
Baseline-Merkmale			
Alter PatientInnen	Intervention (n=52): \bar{x} 58 Kontrolle (n=54): \bar{x} 58	\bar{x} 58	\bar{x} 57
Blutdruck systolisch/diastolisch	Intervention (n=52): \bar{x} 178/97 mmHg Kontrolle (n=54): \bar{x} 178/98 mmHg	\bar{x} 177/101 mmHg	\bar{x} 176/98 mmHg
Anzahl antihypertensiver Medikamente	Intervention (n=52): \bar{x} 5,2 Kontrolle (n=54): \bar{x} 5,3	\bar{x} 4,7	\bar{x} 5,1
Ergebnisse			
Senkung des Blutdrucks systolisch/diastolisch (Krankenhaus-Messung) [primärer Endpunkt]	1 Monat: Intervention (n=49): 20/-7 mmHg Kontrolle (n=51): 0/0 mmHg 6 Monate: Intervention (n=49): 32/-12 mmHg Kontrolle (n=51): 1/0 mmHg	1 Monat (n=41): 14/-10 mmHg 6 Monate (n=26): 22/-11 mmHg 1 Jahr (n=9): 27/-17 mmHg	1 Monat (n=138): 20/-10 mmHg 6 Monate (n=86): 25/-11 mmHg 1 Jahr (n=64): 23/-11 mmHg 18 Monate (n=36): 26/-14 mmHg 2 Jahr (n=18): 32/-14 mmHg
Senkung des Blutdrucks systolisch/diastolisch (Messung zu Hause)	6 Monate: Intervention (n=32): 20/-12 mmHg Kontrolle (n=40): 2/0 mmHg	keine Angaben	keine Angaben

eGFR Rate = estimated glomerular filtration rate

	Bericht 2011			Uptdate 2012	
Name der Studie	Simplicity HTN-2 Studie		Simplicity HTN-1 Studie		
Blutdrucksenkung \geq 10mmHg	6 Monate: Intervention (n=49): 41 Kontrolle (n=51): 18	p < 0,01	keine Angaben		92% n= k.A. Zeitpunkt = k.A
Blutdruck < 140mmHg	6 Monate: Intervention (n= 49): 19 Kontrolle (n= 51): 3	p < 0,01	keine Angaben		12 Monate: (n= 64): 38% 24 Monate: (n= 18): 39%
Weniger Antihypertensiva	Intervention (n=49): 10 Kontrolle (n=51): 3	p= 0,04	4/41		27/ 151
mehr Antihypertensiva	Intervention(n=49): 4 Kontrolle (n=51): 6	p= 0,74	9/41		18/151
Mortalität	Keine Angaben		keine Angaben		2 (kein Zusammenhang laut AutorInnen)
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)		Pseudoaneurysma (n=3) Dissektion der Nierenarterie + stent (n=1) vorübergehende Bradykardie (n=15)
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)				Schwindelgefühl (n=6) Ödeme (n=3) Beidseitige Rückenschmerzen (n=1) Vorübergehende Nierenschmerzen (n=3)
Nierenfunktion (6 Monate)	keine Veränderung in relevanten Messgrößen zu Baseline in beiden Gruppen		Bei 25% der PatientInnen: Anstieg der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) von \geq 20%		keine Veränderung in relevanten Messgrößen nach 1 Jahr, Senkung der eGFR Rate um -16 mL/min per 1,73 m ² nach 24 Monaten

2.3 Beurteilung der Wirksamkeit

2011: ein RCT, ein Vorher-Nachher-Vergleich	2011 lagen zwei Studien vor, um Aussagen über die Wirksamkeit der Renalen Denervation unter Verwendung des Symplicity-Kathetersystems zu treffen. Mit der 24 Month Renal Denervation Studie liegt eine neue Vorher-Nachher-Vergleich Studie zur Langzeitwirkung vor. Dafür wurden in 19 Untersuchungszentren in Australien, Europa und den Vereinigten Staaten 153 PatientInnen* rekrutiert und über 2 Jahre beobachtet.
2012: Vorher-Nachher-Vergleich	Die Werte für die erreichte Blutdrucksenkung 6 Monate nach dem Eingriff liegen bei 25 mmHg systolisch und 11 mmHg diastolisch und reihen sich damit zwischen den Werten der 2 früheren Studien ein. Nach 12, 18 und 24 Monaten wurde eine Senkung von 23/11, 26/14 und 32/14 mmHg gemessen. Dieser Unterschied war für die Werte bis einschließlich 18 Monate statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$), und bei 24 Monaten signifikant ($p = 0,002$).
Blutdrucksenkung über 2-Jahres Zeitraum	Bei 92% war eine Blutdrucksenkung („office-based“ d.h. im Krankenhaus gemessen) um ≥ 10 mmHg erreicht worden, allerdings ist der Messzeitpunkt dieses Wertes nicht angegeben. Den vorgegebenen Zielwert von einem Blutdruck < 140 mmHg erreichten nach 1 Jahr 38% und nach 2 Jahren 39%. Mehr als die Hälfte der PatientInnen erreichten diesen Wert nicht.
Zielwerte nur teilweise erreicht	In Bezug auf die Medikation konnte die Anzahl der Antihypertensiva bei 27 PatientInnen (18%) reduziert werden. Im Gegensatz dazu wurde bei 18 PatientInnen (12%) die Medikation erhöht.
Medikamente tlw. gesenkt, tlw. erhöht	

2.4 Beurteilung der Sicherheit

Komplikationen während Eingriff: 13%	In der 24 Month Renal Denervation Studie traten bei 4 PatientInnen (3%) Komplikationen während des Eingriffs auf, die eine Behandlung erforderlich machten. Davon waren 3 Fälle Pseudoaneurysmen/ Hämatome am femoralen Zugang und 1 Fall eine Dissektion der Nierenarterie, die mit einem Stent behandelt wurde. Des Weiteren wiesen 15 PatientInnen (10%) während des Eingriffs eine vorübergehende Bradykardie auf.
langfristige Nebenwirkungen: 9%	Von längerfristigen Komplikationen waren 14 (9%) PatientInnen betroffen. 4 PatientInnen davon klagten von Rücken- oder Nierenschmerzen, und 6 PatientInnen über andauernde Übelkeit. In 3 Fällen entwickelten sich bei PatientInnen Ödeme.
kein interventionsbedingter Todesfall	In der neu eingeschlossenen Studie verstarben im Beobachtungszeitraum insgesamt 2 PatientInnen (1%). Laut AutorInnen standen diese nicht mit der Intervention (renale Denervation) in Zusammenhang. Als Todesursachen galten Myokardinfarkt und ein plötzlicher Tod in Zusammenhang mit Gastrointestinalerkrankung und einem Koronararterien-Bypass.

* Aus den veröffentlichten Informationen geht nicht hervor in wiefern es sich bei der 24 Month Renal Denervation Studie um eine Erweiterung der Simplicity HTN-1 Studie oder um eine völlig neue Studie handelt.

2.5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet [8]. GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke 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 2.5-1 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit der renalen Denervation mittel bis niedrig.

Stärke der Evidenz nach GRADE

mittel bis niedrige Evidenzstärke für Intervention

Tabelle 2.5-1: 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
Comparative efficacy: lowering of blood pressure ("office-based", 6 months)							
1 /106	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: -32/-12 mmHg Controls: 1/0 mmHg	No	Moderate
Efficacy: lowering of blood pressure ("office-based", 6 - 12 months)							
2 /203	Before-After	serious limitations: no control group	No important inconsistency	Direct	6 months: [-22/-11 mmHg, -25/-11 mmHg] 12 months: [-23/-11 mmHg -27/-17 mmHg]	Availability of 12-months data only in 73/203 cases	Very low
Efficacy: lowering of blood pressure ("office-based", 18 - 24 months)							
1 /153	Before-After	serious limitations: no control group	Only one study	Direct	18 months: -26/-14 mmHg 24 months: -32/-14 mmHg	Availability of 24-months data only in 18/153 cases	Very low
Comparative efficacy: lowering of blood pressure ("home-based", 6 months)							
1 /106	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: -20/-12 mmHg Controls: 2/0 mmHg	No	Moderate
Comparative efficacy: lowering of blood pressure \geq10 mmHg (6 months)							
1 /106	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 84% Controls: 35%	No subgroup analysis regarding Diabetes type II	Low
Comparative efficacy: lowering of blood pressure under 140 mmHg (6 months)							
1 /106	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 39% Controls: 6%	No subgroup analysis regarding Diabetes type II	Low
Comparative efficacy: reduced antihypertensiva intake (6 months)							
1 /106	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 20% Controls: 6%	No	Moderate
Efficacy: reduced antihypertensiva intake							
2/203	Before-After	serious limitation: no control group	No important inconsistency	Direct	10-18%	Time point of follow-up measure not indicated	Very low

No of studies/patients	Design	Limitations	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors+	Quality of evidence
Comparative efficacy: increased antihypertensiva intake (6 months)							
1 /106	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 8% Controls: 12%	No	Moderate
Efficacy: increased antihypertensiva intake							
2 /203	Before-After	serious limitation: no control group	Only one study	Direct	18-22%	Time point of follow-up measure not indicated	Very low
Outcome: mortality							
1 /153	Before-After	serious limitation: no control group	Only one study	Direct	2 cases	No	Very low
Outcome: complications during/shortly after intervention							
1 /106	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 13%	No	Moderate
2 /203	Before-After	serious limitation: no control group	No important inconsistency	Direct	10%	No	Very low
Outcome: late complications							
1 / 106	RCT	No serious limitation*	Only one study	Direct	Intervention: 16% Controls: 10%	No	Moderate
1 /153	Before-After	serious limitations: no control group	Only one study	Direct	9%	No	Very low

+ 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 (open label), short Follow-up

2.6 Diskussion

Wirksamkeit und Sicherheit derzeit nicht klar beurteilbar	Mit der 2011 eingeschlossenen Simplicity HTN-2 Studie ist derzeit nur eine randomisierte kontrollierte Studie verfügbar, um bedingt Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit über 6 Monate treffen zu können. Von der ebenfalls 2011 eingeschlossenen Simplicity HTN-1 Studie wurde mit der 24 Month Renal Denervation Studie eine neu aufgesetzte Vorher-Nachher-Studie mit mehr PatientInnen über einen längeren Zeitraum durchgeführt und in das Update eingeschlossen. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe liefern beide Vorher-Nachher Studien nur stark eingeschränkte Ergebnisse für den Nutznachweis.
fehlende Daten für relevante Endpunkte	Ziel der renalen Denervation ist es, durch Blutdrucksenkung die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Für diese Endpunkte fehlen nach wie vor belastbare Daten.
stärkere Blutdrucksenkung durch renale Denervation	Eine Senkung des Blutdrucks wird von allen eingeschlossenen Studien bestätigt. Wenngleich signifikant mehr PatientInnen mit Intervention als solche ohne Denervation den Zielwert von <140mm Hg und eine Senkung um 10 mmHg erreichten, blieb die Intervention dennoch in 15% der PatientInnen wirkungslos und in mehr als der Hälfte blieb der Blutdruck >140 mmHg.
keine Anzeichen für notwendige Reintervention	Die vorliegenden Langzeitdaten der 24 Month Renal Denervation liefern erste Ergebnisse, welche eine nachhaltige Blutdrucksenkung durch die renale Denervation vermuten lassen. Die Beobachtungen zeigen, dass es bei den PatientInnen im Verlauf des Studienzeitraums zu keinem erneuten Anstieg des Blutdrucks kommt. Dies ist besonders vor dem Hintergrund von Interesse, ob sich die denervierten Nierenzellen nach einem längeren Zeitraum regenerieren und eine Reintervention nötig werden könnte [6]. Aufgrund der geringen Anzahl an unter Beobachtung verbleibenden PatientInnen (n=18; 12%) lassen sich aber keine validen Aussagen treffen.
sowohl Zu- als auch Abnahme der Medikation	Die renale Denervation zielt neben der Blutdrucksenkung auch auf eine Reduzierung der Antihypertensiva. Zwar zeigen die Studien, dass bei bis zu 20% der StudienteilnehmerInnen die Medikamente reduziert werden konnten, bei ebenso vielen mussten sie trotz renaler Denervierung jedoch erhöht werden.
erhöhte Anzahl an Nebenwirkungen	Bezogen auf unerwünschte Wirkungen, zeigen die Studien, dass die stärkere Blutdrucksenkung für PatientInnen 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 10% bis 13% der PatientInnen Bradykardien auf, die eine Behandlung erforderten. In der kontrollierten Studie traten längerfristig bei 16% der PatientInnen (im Vergleich zu 10% in der Kontrollgruppe) schwerwiegende Ereignisse auf. In dem 2-jährigen Vorher-Nachher-Vergleich lag der Anteil an PatientInnen mit langfristigen Nebenwirkungen bei 9%. In der 24 Month Renal Denervation-Studie traten 2 Todesfälle auf, wobei für diese laut AutorInnen kein Zusammenhang zur Intervention entdeckt werden konnte.
belastbare Evidenz nach wie vor ausständig	Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass belastbare Daten zur Einschätzung der Morbidität und Mortalität derzeit nicht vorliegen. Die Ergebnisse des derzeit einzig verfügbaren RCT (Simplicity HTN-2) stehen lediglich für einen Zeitraum von 6 Monaten zur Verfügung. Methodische Ein-

schränkungen der Studie (fehlende Verblindung, Ungleichheit der Gruppenzusammensetzung hinsichtlich Diabetes) schränken die Aussagekraft zusätzlich ein. Trotz der neu eingeschlossenen 24 Month Renal Denervation Studie fehlen weiterhin aussagekräftige Langzeitdaten. Eine fehlende Kontrollgruppe, hohe Drop-out Rate (88%) und die teilweise intransparente Darstellung der Ergebnisse erlauben keine fundierten Aussagen über die Nachhaltigkeit der renalen Denervierung.

Aufgrund der derzeit verfügbaren Evidenz kann keine klare Aussage über den Nutzen der perkutanen renalen Denervation getroffen werden.

Derzeit laufen mehrere klinische Studien. Insgesamt sind derzeit 27 Studien und Register zur renalen Denervation angemeldet [9]. Tabelle 2.6-1 bietet eine Auflistung von laufenden Studien, welche neue Erkenntnisse zu der untersuchten Fragestellung liefern könnten.* Aufgrund der vorliegenden Informationen ist mit Langzeitdaten aus laufenden Studien frühestens im Februar 2015 zu rechnen.

27 angemeldete Studien und Register

Neue Langzeitdaten 2015/16

Tabelle 2.6-1: Laufende relevante Studien

Title	Study Designs	Enrollment	Follow up	Completion
Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension (SYMPPLICITY HTN-3)	RCT (Safety/Efficacy)	530	6 Month	(March 2013)
Renal Sympathetic Denervation for the Management of Chronic Hypertension	RCT (Safety/Efficacy)	100	1 year	January 2014
Renal Denervation in Hypertension	Cost-Effectiveness Evaluation	120	1 year	July 2014
Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension	RCT (Safety/Efficacy)	84	3 years	February 2015
Renal Sympathetic Modification in Patients With Essential Hypertension	Non-Randomized (Safety/Efficacy)	800	3 years	August 2016
Study of Catheter Based Renal Denervation Therapy in Hypertension	RCT (Efficacy)	120	6 Month	December 2016
Renal Denervation in Refractory Hypertension	RCT (Efficacy)	150	5 years	(End 2018)

* ClinicalTrials.gov, verfügbar unter

http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&recr=&rslt=&type=&cond=hypertonie+OR+%09renal+arteries++OR+hypertension&intr=denervation+OR+sympathetic+OR+ablition&outc=&spons=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn=&gndr=&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e=,
aufgesucht am 02.7.2012

3 Empfehlung

In Tabelle 3-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen . (alt Empfehlung 1)
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen . (alt Empfehlung 3)
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen . (alt Empfehlung 4)
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen . (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 in 2-3 Jahren empfohlen, wenn aussagekräftige Langzeitdaten zur Blutdrucksenkung zur Verfügung stehen

4 Literaturverzeichnis

- [1] Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. 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 Jun;51(6):1403-19.
- [2] Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, Clasen W, Eckert S, Frye B, et al. [Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011 Nov;136(47):2418.
- [3] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension*. 2009 Dec;54(6):1195-201.
- [4] Krum H, Schlaich M, Sobotka P, Scheffers I, Kroon AA, de Leeuw PW. Novel procedure- and device-based strategies in the management of systemic hypertension. *European heart journal*. Mar;32(5):537-44.
- [5] Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011 May;57(5):911-7.
- [6] Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. Dec 4;376(9756):1903-9.
- [7] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1275-81.
- [8] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). HTA-Projektberichte. 2009(06):1-79.
- [9] von Herrath D, Ludwig W-D. Renale Sympathikusdenervierung bei refraktärer arterieller Hypertonie. *Der Arzneimittelbrief*. 2012;46(5):33-4.

5 Anhang

Literatursuche

Appendix 1: Systematic search strategy for Cochrane

Search Name:	Renal Denervation for Hypertension
Comments:	MEL-Update 2012 (MR/IZ)
Save Date:	2012-05-03 12:44:18.526
ID	Search
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees
#2	hypertension
#3	(raised OR high* OR elevated) NEAR blood pressure
#4	raised OR high* OR elevated
#5	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees
#6	(#4 AND #5)
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #6)
#8	renal denervation
#9	MeSH descriptor Kidney explode all trees
#10	MeSH descriptor Denervation explode all trees
#11	(#9 AND #10)
#12	renal sympathetic denervation
#13	MeSH descriptor Sympathectomy explode all trees
#14	sympathectom*
#15	(#8 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
#16	(#7 AND #15)
#17	(#16), from 2011 to 2012
10 Hits	

Appendix 2: Systematic search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to April Week 4 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <May 02, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <May 02, 2012>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
Search Strategy:	
1	exp Hypertension/ or hypertension.mp. (332426)
2	((raised or high* or elevated) adj blood pressure).mp. (15001)
3	(raised or high* or elevated).mp. (4163362)
4	exp Blood Pressure/ (234571)
5	3 and 4 (68773)
6	1 or 2 or 5 (377952)
7	renal denervation.mp. (794)
8	exp Kidney/ (285094)
9	exp Denervation/ (60174)
10	8 and 9 (1516)
11	renal sympathetic denervation.mp. or exp Sympathectomy/ (9279)
12	sympathectom*.mp. (11090)
13	7 or 10 or 11 or 12 (13063)
14	6 and 13 (1444)
15	exp Clinical Trial/ or double-blind method/ or (clinical trial* or randomized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (996005)
16	((systematic adj3 literature) or systematic review* or meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or "cochrane database of systematic reviews".jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt. (140174)
17	15 or 16 (1085640)
18	14 and 17 (45)
19	limit 18 to yr="2011 - 2012" (24)
03.05.2012	

Appendix 3: Systematic search strategy for CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

#### Renal Denervation for Hypertension (MEL Update 2012)	
1	renal denervation
2	MeSH DESCRIPTOR Kidney EXPLODE ALL TREES
3	MeSH DESCRIPTOR Denervation EXPLODE ALL TREES
4	#2 AND #3
5	renal sympathetic denervation
6	MeSH DESCRIPTOR Sympathectomy EXPLODE ALL TREES
7	sympathectom*
8	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	* FROM 2011 TO 2012
10	#8 AND #9
3 Hits	
03.05.2012	

Appendix 4: Systematic search strategy for Embase

Embase		
Session Results		
3 May 2012		
No.	Query Results	Results
#17	'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR (raised OR high* OR elevated) NEAR/1 'blood pressure' OR (raised OR high* OR elevated AND 'blood pressure'/exp) AND ('kidney denervation'/exp OR 'renal denervation' OR 'renal sympathetic denervation' OR 'sympathectomy'/exp OR sympathectom*) AND ('clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) OR ('hypertension'/exp OR 'hypertension' OR (raised OR high* OR elevated) NEAR/1 'blood pressure' OR (raised OR high* OR elevated AND 'blood pressure'/exp) AND ('kidney denervation'/exp OR 'renal denervation' OR 'renal sympathetic denervation' OR 'sympathectomy'/exp OR sympathectom*) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim)) AND [2011-2012]/py	38
#16	'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR (raised OR high* OR elevated) NEAR/1 'blood pressure' OR (raised OR high* OR elevated AND 'blood pressure'/exp) AND ('kidney denervation'/exp OR 'renal denervation' OR 'renal sympathetic denervation' OR 'sympathectomy'/exp OR sympathectom*) AND ('clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical	432

	study'/de OR 'randomized controlled trial'/de) OR ('hypertension'/exp OR 'hypertension' OR (raised OR high* OR elevated) NEAR/1 'blood pressure' OR (raised OR high* OR elevated AND 'blood pressure'/exp) AND ('kidney denervation'/exp OR 'renal denervation' OR 'renal sympathetic denervation' OR 'sympathectomy'/exp OR sympathectom*) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim))	
#15	'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR (raised OR high* OR elevated) NEAR/1 'blood pressure' OR (raised OR high* OR elevated AND 'blood pressure'/exp) AND ('kidney denervation'/exp OR 'renal denervation' OR 'renal sympathetic denervation' OR 'sympathectomy'/exp OR sympathectom*) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim)	17
#14	'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR (raised OR high* OR elevated) NEAR/1 'blood pressure' OR (raised OR high* OR elevated AND 'blood pressure'/exp) AND ('kidney denervation'/exp OR 'renal denervation' OR 'renal sympathetic denervation' OR 'sympathectomy'/exp OR sympathectom*) AND ('clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	432
#13	'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR (raised OR high* OR elevated) NEAR/1 'blood pressure' OR (raised OR high* OR elevated AND 'blood pressure'/exp) AND ('kidney denervation'/exp OR 'renal denervation' OR 'renal sympathetic denervation' OR 'sympathectomy'/exp OR sympathectom*)	1,566
#12	'kidney denervation'/exp OR 'renal denervation' OR 'renal sympathetic denervation' OR 'sympathectomy'/exp OR sympathectom*	12,666
#11	sympathectom*	11,456
#10	'sympathectomy'/exp	8,768
#9	'renal sympathetic denervation'	94
#8	'renal denervation'	990
#7	'kidney denervation'/exp	802
#6	'hypertension'/exp OR 'hypertension' OR (raised OR high* OR elevated) NEAR/1 'blood pressure' OR (raised OR high* OR elevated AND 'blood pressure'/exp)	646,010
#5	raised OR high* OR elevated AND 'blood pressure'/exp	125,275
#4	'blood pressure'/exp	345,083
#3	raised OR high* OR elevated	5,736,667
#2	(raised OR high* OR elevated) NEAR/1 'blood pressure'	22,884
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	577,094