



HAUSÄRZTLICHE BERATUNG ZUM THEMA

Renale Denervierung

(bei therapieresistenter Hypertonie)

AWMF-Registernr. 053/049
Klasse S1

Autor: Günther Egidi

Paten: Joachim Feßler, Uwe Popert

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion:

Ständige Leitlinien-Kommission der DEGAM

Autorisiert durch das DEGAM-Präsidium

Stand: 12/2015

Gültig bis: 12/2018

Für die Aktualisierung sind der Autor und die Paten verantwortlich.

Interessenkonflikte wurden mit dem AWMF-Formblatt eingeholt. Nach Bewertung durch ein Gremium der SLK wurden keine Interessenkonflikte festgestellt.

Schlüsselwörter: DEGAM, S1, Denervierung, renal, Hypertonie

Renale Denervierung bei therapieresistenter Hypertonie

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin



Versorgungsproblem

Bei ca. jedem dritten Erwachsenen liegt eine Hypertonie vor. Bei 2-12% dieser Patientinnen und Patienten ist der Blutdruck mit drei und mehr Medikamenten nicht unter 140/90 mm Hg zu senken.

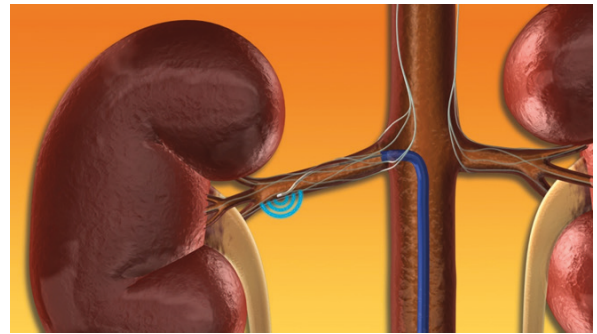
Ausgangssituation – Therapeutische Empfehlung durch kardiologische Kliniken

Aktuell wird in Deutschland an etwa 160 Zentren eine renale Denervierung bei therapieresistenter Hypertonie durchgeführt. Die Kosten für ein Set aus Kathetern und Generator liegen bei 55.000€. Hausärztinnen und Hausärzte werden von ihren Patientinnen und Patienten um Rat gefragt, ob sie diese Therapie durchführen lassen sollen.

Was passiert bei der renalen Denervierung?

Die Nierenarterien werden von inguinal sondiert. Die Sympathikus-Fasern in der Gefäß-Adventitia werden in ca. 40 Minuten durch Hochfrequenz-Ablation ausgeschaltet. Der schmerzhafteste Eingriff findet in Analgo-Sedation statt.

Der Eingriff ist irreversibel.



Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Firma Medtronic

Überblick über die wichtigsten Studien

Die Studie Symplicity HTN-1 (Krum et al 2009)

- nicht randomisierte Intervention an 45 Patienten, 9 davon nach 12 Monaten nachuntersucht
- Blutdruck nach 12 Monaten um 27/17 mm Hg gesenkt

Die Studie Symplicity HTN-2 (Esler et al 2010)

- 106 Patienten randomisiert (Intervention vs. Kontrolle), 100 Patienten behandelt
- Blutdruck-Senkung nach 6 Monaten um 32/12 mm Hg
- je 1 Pseudoaneurysma der A. femoralis und Progress Atherosklerose in Interventions-Gruppe

Die Studie Symplicity HTN-3 (die einzige verblindete randomisierte Studie!) (Bhatt et al 2014)

- 535 Patienten randomisiert (Intervention vs. Kontrolle = Pseudo-Prozedur)
- Senkung syst. RR nach 6 Monaten um 14,1 vs. 12,7 mm Hg, $p=0,26$ = kein signif. Unterschied
- je 1 neue Nierenarterien-Stenose und embolischer Nierenschaden in Interventions-Gruppe

Die Prague-15-Studie (Rosa et al 2015)

- 103 Patienten mit Denervierung vs. intens. med. Behandlung
- 24-h-RR nach 6 Monaten -8,8 vs. -8,1 mm Hg, auch syst. Praxis-RR nicht signifikant unterschieden

Die DENERHTN-Studie (Azizi et al 2015)

- 106 Patienten mit Denervierung vs. stufenweise gesteigerter med. Behandlung
- Senkung syst. RR nach 6 Monaten um 15,8 vs. 9,9 mm Hg

Renale Denervierung bei therapieresistenter Hypertonie

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin



Zusammenfassung aktuelle Studienlage zur renalen Denervierung

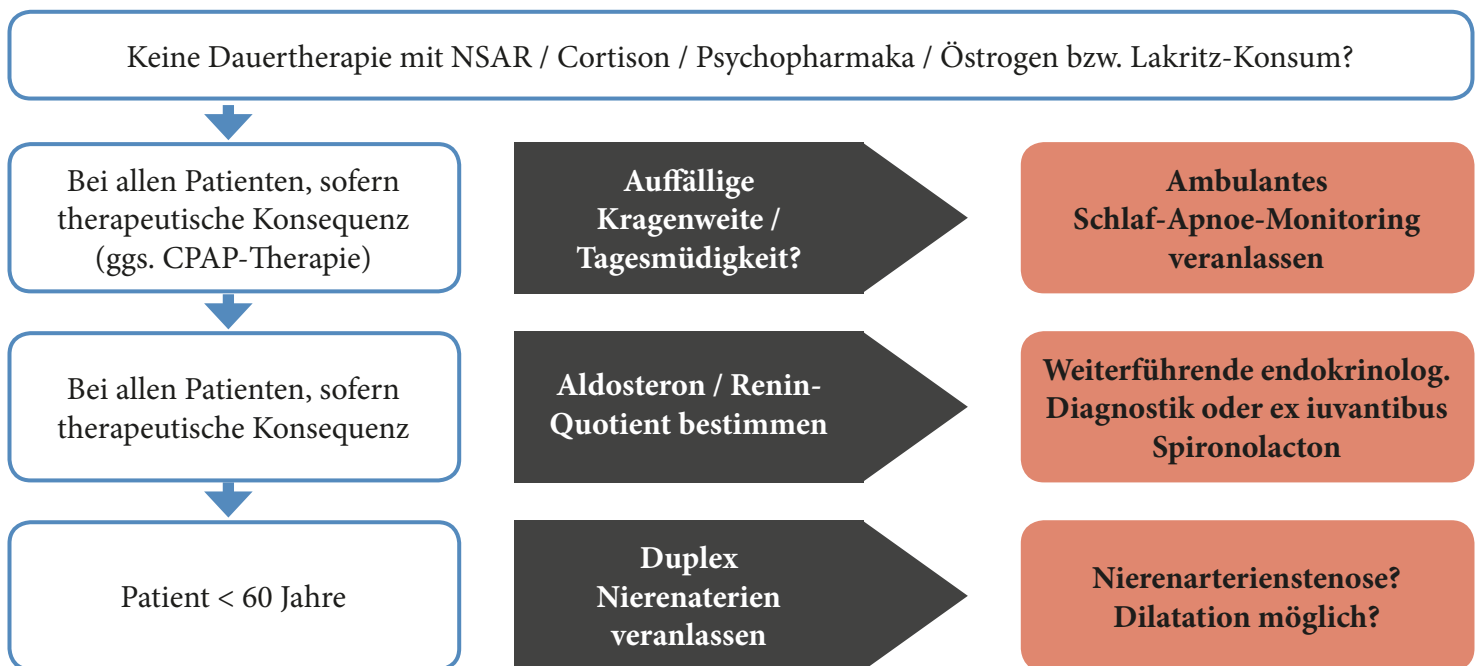
Langzeit-Daten liegen nicht vor. Eine verpflichtende Erfassung in einem Register fehlt bisher. Es gibt Hinweise auf eine Verengung der Nierenarterien, Thromben und Dissektionen als Folgen der Denervierung; Narbenbildung und vaskuläre Nierenschrumpfung sind denkbar.

Bei ausreichender medikamentöser Behandlung und Verblindung zeigte sich kein Nutzen (Hypertension 2014;63:991-99). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass behandelbare Hypertonie-Ursachen vorab nicht ausreichend ausgeschlossen wurden. Insgesamt ist der Nutzen der renalen Denervierung zur Therapie der therapieresistenten Hypertonie bislang nicht ausreichend durch Studien belegt.

DEGAM-Empfehlung:

Bei therapieresistenter Hypertonie sollte eine renale Denervierung allenfalls im Rahmen klinischer Studien erfolgen und nur unter Erfassung in zentralen Registern.

Evidenzbasiertes Vorgehen bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Hypertonie:



Literaturverzeichnis

Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M for the Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al for the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-401

Elmula F, Hoffmann P, Larstorp AC et al Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014;63:991-9

Rosa J, Widimský P, Toušek P et al Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015;65:407-13.

Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81

Azizi M, Sapoval M, Gosse P et al for the DENERHTN investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1957-65

Evidenzreport zur DEGAM-S1-Leitlinie Renale Denervierung (1/3)

Am 17.1.2015 wurde eine Pubmed-Suche mit den Suchbegriffen Search Search (((((((((arterial hypertension) OR hypertension) OR hypertension treatment) OR resistant hypertension) OR treatment resistant hypertension) OR resistant hypertension treatment)))) AND (((renal denervation resistant hypertension) OR renal denervation hypertension) OR (renal denervation and hypertension))) mit den limits „Humans“ und „RCTs“ durchgeführt. Dabei fanden sich 23 RCTs.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien RCTs renale Denervierung

	Einschlusskriterien (E)
E1	Population: Personen mit (therapieresistenter) Hypertonie
E2	Intervention: renale Denervierung
	Control: medikamentöse Blutdrucksenkung
E3	Outcome: Blutdrucksenkung, Nierenfunktionsstörung
Ausschlusskriterien (A) und Anzahl der jeweilig ausgeschlossenen Treffer in Medline	
A1	Doubletten 5
A2	Nicht randomisierte Studien 7
A3	Studien nur zum Design 6
	Sehr spezielle kombinierte Interventionen 1

Verbleibende in der S1-Handlungsempfehlung zitierte randomisiert kontrollierte Studien:

Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M for the Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al for the SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393-401

Elmula F, Hoffmann P, Larstorp AC et al Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014;63:991-9

Rosa J, Widimský P, Toušek P et al Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015;65:407-13.

Handsuche

per Handsuche wurden folgende teils nicht randomisierte Arbeiten identifiziert:

Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81

Azizi M, Sapoval M, Gosse P et al for the DENERHTN investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1957–65

Eine **Cochrane-Suche** am 18.6.2015 mit dem Suchbegriff „renal denervation“ ergab als einzigen Treffer nur ein Studien-Protokoll für ein Review.

Zur Prävalenz der Hypertonie in Deutschland sowie speziell zur Prävalenz sekundärer Hypertonie-Formen und der therapieresistenten Hypertonie wurde am 16.6.2015 eine weitere Pubmed-Recherche mit den Suchworten resistant hypertension prevalence mit den Filtern Humans, syst. Reviews und Metaanalysen durchgeführt.

Evidenzreport zur DEGAM-S1-Leitlinie Renale Denervierung (2/3)

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien Prävalenz resistente Hypertonie

Einschlusskriterien (E)	
E1	Personen mit therapieresistenter Hypertonie
E3	Outcome: Blutdrucksenkung, Nierenfunktionsstörung
Ausschlusskriterien (A) und Anzahl der jeweilig ausgeschlossenen Treffer in Medline	
A1	Interventionen untersucht und nicht Prävalenzen 11
A2	Untersuchung eines ganz anderen Gegenstandes 6
A3	Expertenstandards/Leitlinien 4
	Untersuchung spezieller sekundärer Hypertonieursachen 3
	Nicht systematische Reviews 2
	Untersuchung sehr spezieller Situationen 1

In einer **Google-Suche** wurde speziell nach deutschen Prävalenz-Daten gesucht – weiterhin direkt auf den Seiten der Gesundheitsberichterstattung auf der Seite des Robert-Koch-Institutes (www.rki.de).

Dabei und in einer Handsuche wurden folgende Arbeiten gefunden:

Janhsen K, Strube H, Starker A für das Robert-Koch-Institut. Hypertonie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 43 2008. ISBN 978-3-89606-191-1. www.rki.de, zuletzt besucht am 16.6.2015

Danaei G, Finucane MM, Lin JL et al on behalf of the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011; 377: 568–77

Marin JM, Agusti A, Villar I et al Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *JAMA*. 2012;307:2169-2176

Siekierka-Harreis M, Rump LC, Vonend O. Therapieresistente Hypertonie. Stellenwert neuer Therapiekonzepte. *Internist* 2012;53:1411-19

Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012« - unter www.rki.de, zuletzt besucht am 16.6.2015

Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2012;125:1635-1642.

Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. Blutdruck in Deutschland 2008–2011 Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013 · 56:795–801

Chia YC, Ching SW. Prevalence and predictors of resistant hypertension in a primary care setting: cross-sectional study. *BMC Family Practice* 2014, 15:131

Padwal RS, Rabkin S, Khan N. Assessment and management of resistant hypertension. *CMAJ* 2014. DOI:10.1503/cmaj.130764

Weber F, Anlauf M. Therapieresistente Hypertonie – Diagnostik und konservative Therapieoptionen. *DtschArzteblInt* 2014; 111: 425–31

Neuhauser H, Adler C, Diederichs C, Schaffrath Rosario A, Ellert U für das Robert-Koch-Institut. Der Blutdruck in Deutschland ist gesunken, das Präventionspotenzial bleibt aber hoch. *Epidemiologisches Bulletin* 5/2015

Evidenzreport zur DEGAM-S1-Leitlinie Renale Denervierung (3/3)

Schließlich wurden noch folgende **kritische Beiträge zur renalen Denervierung** identifiziert:

Arzneimittelbrief. Renale Sympathikusdenervierung bei refraktärer arterieller Hypertonie. AMB 2012;46:33

Holzgreve H Renale Sympathikusdenervation bei arterieller Hypertonie – Contra. Dtsch Med Wochenschr 2012; 1370: 721

Shun-Shin MJ, Howard JP, Francis DP. Removing the hype from hypertension Symplicity HTN-3 illustrates the importance of randomisation and blinding for exciting new treatments. BMJ 2014;348:g1937

Arzneimittelbrief. Renale Sympathikusdenervierung: teures Placebo? AMB 2014,48:16

Arzneitelegramm. Renale (Sympathikus-) Denervierung bei refraktärer Hypertonie ... nicht außerhalb von Studien! a-t 2014; 45: 35-6

Howard JP, Cole GD, Sievert H et al. Unintentional overestimation of an expected antihypertensive effect in drug and device trials: mechanisms and solutions. Int J Cardiol 2014;172:29-35

Interessenkonflikte

Leitlinie: Renale Denervierung

Registernr: 053/049

		Günther Egidi	Joachim Feßler	Uwe Popert
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja, 1000 € von der AOK Bremen für ein Vortragsmodul zu umsatzstarken Medikamenten vor 6-7 Jahren	ja, KBV, IHF, deutscher Hausärzteverband, Cui bono, KV Hessen, Redaktion KVH aktuell, Meinhardt Kongress GmbH, QZ-Moderator der KV Hessen, Landesärztekammer Hessen	ja, Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten wiederholt im Rahmen von IhF-Fortbildungen, practica, Langeoog
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja, DEGAM als eher industrie- und technik-kritische Fachgesellschaft	ja, DEGAM, Leitlinien-gruppe Hessen	ja, DEGAM, Hausärzteverband
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	ja, Anhänger einer eher kritischen, auf Evidenz und Patienten-Nutzen schauenden Medizin	nein	ja, niedergelassener Hausarzt mit Arzneimittelbudgets
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	selbständig	eigene Praxis	selbständig