Renale Denervation bei resistenter Hypertonie zwar logisch, aber nicht effektiv

Resistente Hypertonie ist unter Bluthochdruckpatienten verbreitet und die Behandlung schwierig. Eine intensivierte medikamentöse Therapie mit und ohne Lebensstilanpassungen kann bei dieser Problematik oft weder das kardiovaskuläre noch das renale Risiko senken. Weil die renale Sympathikushyperaktivität als einer der Hauptgründe für eine Hypertonie gilt, wird seit Kurzem die renale Sympathikusdenervation als Alternativbehandlung vorgeschlagen. Wie sich dieses minimalinvasive Verfahren kurz- und langfristig auswirkt, war Fragestellung eines systematischen Reviews, der zu diesem Zweck 12 Studien (n=1149) renaler Denervation mit standard- oder intensivierter Hypertoniebehandlung (7 Studien) oder Plazebo (4 Studien) verglich. Eine weitere Studie verglich eine proximale mit einer kompletten renalen Denervation.

Verglichen mit den Kontrollarmen lieferte dieses ablative Verfahren nur einen geringen Hinweis auf eine Risikoreduktion von Herzinfarkt (relatives Risiko RR=1,31; KI 95% 0,45 bis 3,84) oder ischämischem Hirnschlag (RR=1,15; KI 95% 0,36 bis 3,72). Dazu anzumerken ist jedoch, dass keine dieser Studien auf harte primäre Endpunkte, wie beispielsweise Mortalität, Spitaleinweisungen, angelegt war.

Die renale Denervation hatte aber auch keinen nennenswerten Effekt auf den 24-Stunden-Blutdruck (mittlere Differenz MD = 0,28 mmHg systolisch, KI 95% –3,74 bis 4,29; 0,93 mmHg diastolisch, KI 95% –4,50 bis 6,36). Die mittlere Differenz im Praxisblutdruck lag bei –4,08 mmHg systolisch (KI 95% –15,26 bis 7,11) und bei –1,30 mmHg diastolisch (KI 95% –7,30 bis 4,69). Das ablative Verfahren hatte ebenfalls keine Auswirkung auf Nierenparameter wie Serumkreatinin, die glomeruläre Filtrationsrate oder die Kreatininclearance, dagegen erhöhte es das Bradykardierisiko signifikant (RR = 6,63; KI 95% 1,19 bis 36,84).

Bei Patienten mit resistenter Hypertonie bringt die renale Denervation mit den vorhandenen Daten bislang nicht die erhoffte klare Wirkung im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Nierenfunktion, ebensowenig auf den Blutdruck. Eine Langzeitstudie mit harten Endpunkten wie Mortalität sowie Lebensqualität anstelle von Surrogatmarkern könnte hier Klarheit verschaffen, so das Fazit der Reviewautoren. ❖

Quelle: Coppolini G et al.: Renal denervation for resistant hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2: CD011499.

EXPERTENKOMMENTAR

Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher
Direktor Klinik für Kardiologie
Universitäres Herzzentrum
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: cardio@tomluescher.ch

Renale Denervation bei resistenter Hypertonie: Nur die Interventionen wirken, die auch durchgeführt werden

Sympathische Nerven, die vom kardiovaskulären Zentrum im Hirnstamm zu den Nieren und von den Nieren zurück in den Hirnstamm führen, spielen in der Blutdruckregulation eine entscheidende Rolle. Sie regulieren die Reninsekretion und damit das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, den Nierenblutfluss und die glomeruläre Filtrationsfraktion und als Folge den Wasser- und Natriumgehalt im Körper – alles Faktoren, die entscheidend den Blutdruck bestimmen. Experimentelle Daten, aber auch grosse chirurgische Studien aus den 1950er-Jahren belegen, dass eine Durchtrennung der sympathischen Nerven zu den Nieren massiv in die Blutdruckregulation eingreift. So zeigten Smithwick R und Mitarbeiter (1) in den 1950er-Jahren bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, dass eine chirurgische Sympathektomie nicht nur den Blutdruck senkt, sondern die Mortalität reduziert. Damit wurde konzeptuell die Bedeutung einer Nierennervendenervation zur Blutdrucksenkung bewiesen.

Katheterbasierte Nierennervenablation

Bemühungen, einen solchen Eingriff therapieresistenter Hypertonie mit Kathetern zu erreichen, haben verschiedene Ergebnisse ergeben. Während die vorwiegend australischen und europäischen Untersucher in den ersten zwei grossen Studien, so das SYMPLICITY-HTN1 Register (2) und SYMPLICITY-HTN2, der erste randomisierte Trial (3), eine deutliche Reduktion des Blutdrucks von 30/10 mmHg nach katheterbasierter Nierennevenablation zeigten, konnte die amerikanische SYMPLICITY-HTN3-Studie (4), die aufgrund der Patientenzahlen entscheidend die Cochrane-Analyse bestimmt, diese Ergebnisse nicht reproduzieren. Eine französische Stu-

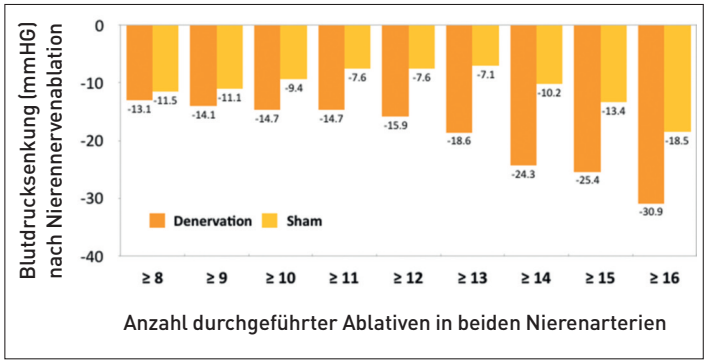

Abbildung 1: Subanalyse der Symplicity-HTN3 Studie: Dargestellt ist das Ausmass der Blutdrucksenkung nach Nierennervenablation gemäss der Anzahl durhgeführter Ablationen in beiden Nierenarterien (6).

die schliesslich, der DENER-HTN-Trial (5), belegte dagegen eine signifikante Blutdrucksenkung durch eine perkutane Nierennervenablation.

Wie sind diese divergenten Ergebnisse zu erklären?

Der Autor dieses Expertenkommentars, der selber über 70 perkutane Ablationen der Nierennerven durchgeführt und Patienten bis zu zwei Jahren nachkontrolliert hat, ist überzeugt, dass die SYMPLICITY-HTN3-Studie nicht nur der eigenen Erfahrung widerspricht, sondern eine unbrauchbare Studie ist. Daher ist die Cochrane-Analyse, die entscheidend von diesen Daten geprägt ist, ebenso unbrauchbar. Wie Franz Messerli festgehalten hat: «Eine Metaanalyse ist wie eine Bouillabaisse, ein fauler Fisch verdirbt den Geschmack!»

Welche Probleme hat SYMPLICITY-HTN3?

In den Supplementen des Artikels der SYMPLICITY-HTN3 im New England Journal of Medicine lernt man bei genauer Lektüre, dass bei den allermeisten Patienten 1. völlig unerfahrene Operateure die Untersuchungen durchgeführt haben; 2. die allermeisten Operateure überhaupt je nur zwei bis drei Katheterablationen der Nierenarterien durchgeführt haben und davon alle im Rahmen der Studie selbst und 3. dass die angiografische Analyse ergeben hat, dass bei den allermeisten Patienten nur eine bis zwei effektive Ablationen durchgeführt wurden. Besonders bedeutsam ist sodann die Subanalyse von Kandzari, die im European Heart Journal (6) Kandzari et al. publiziert wurde und zeigte, dass bei jenen Patienten von SYMPLICITY-HTN3, die 14 bis 16 Ablationen an beiden Nierenarterien erhalten hatten, ebenfalls eine massive Blutdrucksenkung erreicht werden konnte *(Abbildung)*. Somit lässt sich in Abwandlung der berühmten Aussage des ehemaligen U.S. Surgeon Generals C. Everett Koop sagen: «Interventions don't work in patients who don't receive them.»

Aufgrund dieser uninterpretierbaren Studien müssen nun weitere Untersuchungen zwingend durchgeführt werden, um die Technik, Indikation und Langzeitergebnisse der Nierennervenablation zu untersuchen. Dabei ist Folgendes zu beachten:

1. Jüngere Patienten sind eher geeignet, da bekanntermassen in dieser Patientengruppe die Sympathikusaktivierung am stärksten ausgeprägt ist.
2. Patienten mit systolischer Hypertonie sprechen aufgrund entsprechender Untersuchungen kaum oder gar nicht auf die Nierennervenablation an (7).
3. Afroamerikanische Patienten, die rund ein Viertel in der SYMPLICITY-HTN3-Studie ausmachten und eine primär volumenbestimmte Low-Renin-Hypertonie haben, sprechen wahrscheinlich schlechter auf die Intervention an.
4. Wahrscheinlich spielen die verwendeten Katheter eine entscheidende Rolle. In der Tat ist es so, dass ballonbasierte Ablationssysteme mit bipolarer Energieabgabe (8) oder Ultraschallenergieabgabe (9) wahrscheinlich am zuverlässigsten und effektivsten eine Nierenzerstörung erreichen. Ebenso ist der Elektrodenbasket (10) gewiss eine effektivere Methode als der ursprünglich in den ersten Untersuchungen und auch im SYMPLICITY-HTN3 verwendete Single-Electrode-Katheter, mit denen ein Nervenblock besonders schwierig zu erreichen ist.

Somit wird auf der Suche nach dem besten, wirksamsten Kathetersystem und den Patienten, die am ehesten auf die Nierennervenablation ansprechen, in Zukunft ergeben, wie diese vielversprechende Methode dennoch zum Einsatz kommen kann. Zuletzt zeigt die Geschichte der perkutanen Nierennervenablation auch, dass schlecht durchgeführte Studien, auch wenn sie im «New England Journal of Medicine» erschienen sind, ein ganzes Gebiet ins Abseits treiben können, wenn die Daten nicht kritisch hinterfragt und einfach in eine Gesamtanalyse sehr heterogener Daten einfliessen. ❖

Referenzen

1. Smithwick RH et al.: Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. JAMA 1953, 152: 1501–1504.
2. Krum H et al.: Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. Lancet 2014; 383: 622–629.
3. Esler et al.: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376:1903–1909.
4. Bhatt et al.: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. New Engl J Med 2014; 370: 1393–401.
5. Azizi et al.: 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: 1957–1965.
6. Kandzari DE et al.: Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. Eur Heart J 2015; 36: 219–227.
7. Mahfoud F et al.: Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. Eur Heart J 2017; 38: 93–100.
8. Sievert H et al.: Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. EuroIntervention 2015; 10: 1213–1220.
9. Pathak A et al.: Renal sympathetic nerve denervation using intraluminal ultrasound within a cooling balloon preserves the arterial wall and reduces sympathetic nerve activity. EuroIntervention 2015; 11: 477–484.
10. Worthley SG et al.: Safety and performance of the second generation EnligHTN™ Renal Denervation System in patients with drug-resistant, uncontrolled hypertension. Atherosclerosis 2017; 262: 94–100.

Stellungnahme des Cochrane-Herausgebers zum Expertenkommentar von Prof. T. Lüscher

Dr. med. Erik von Elm
Kodirektor Cochrane Schweiz
E-Mail: swiss.cochrane@chuv.ch

In seinem Expertenkommentar kritisiert der Autor die im vorgestellten Cochrane-Review von Coppolini et al. eingeschlossene Studie SYMPLICITY-HTN3. Er befindet sie – und auch den Cochrane-Review – für unbrauchbar. Dank der Nationallizenz für die Cochrane Library ist der Volltext in der Schweiz frei zugänglich (siehe QR-Code); die Leserinnen und Leser können sich also selbst ein Bild dieser Übersichtsarbeit machen. Die folgenden Punkte sind bei einer genaueren Betrachtung bemerkenswert:

1. Jede der 12 eingeschlossenen Studien wurde, wie in Cochrane-Reviews üblich, einer kritischen methodischen Prüfung unterzogen, und das Ergebnis wurde im Detail berichtet. Die Qualität der Evidenz für den Endpunkt Blutdrucksenkung wurde als «moderat» eingestuft, die für andere Endpunkte als «niedrig». Die Qualifikation der Chirurgen, die die renale Denervation ausführten, spielte bei dieser Einstufung keine explizite Rolle und wäre sicher eine etwas genauere Betrachtung wert gewesen. Es wurden jedoch weitere Aspekte kritisiert, so etwa bei den SYMPLICITY-HTN-Studien die fehlende Unabhängigkeit vom Sponsor: Die Sammlung und Auswertung der Daten wurde jeweils vom Industriesponsor übernommen.
2. SYMPLICITY-HTN3 war zwar eine grosse Studie, aber in den vier Metaanalysen zur Wirksamkeit in der Blutdruckkontrolle lag ihr relatives statistisches Gewicht nur zwischen 18,0 und 35,7 Prozent. Sie bestimmte also nicht «entscheidend» das Ergebnis der Cochrane-Analyse, wie im Expertenkommentar betont wurde. Bemerkenswert ist, dass es in allen vier Metaanalysen die Ergebnisse anderer Studien waren, die zum Gesamtergebnis (d.h. dem geringen Effekt der renalen Denervation) führten. Würde SYMPLICITY-HTN3 aufgrund der geäusserten Bedenken ausgeschlossen, fiele das Gesamtergebnis noch deutlicher gegen die Wirksamkeit dieser Intervention zur Blutdruckkontrolle aus. Dies zeigt einmal mehr, wie wichtig die Betrachtung der gesamten Evidenz in einer systematischen Übersichtsarbeit anstelle einer isolierten Gegenüberstellung einzelner Studien ist.
3. In seinem Kommentar diskutiert der Autor ausschliesslich die Wirksamkeit der renalen Denervation bezüglich Blutdruckkontrolle. A priori wurde Letztere von den Cochrane-Autoren nur als sekundärer Endpunkt eingestuft, während die unmittelbar patientenbezogenen Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität, Spitaleinweisung und Lebensqualität als primäre Endpunkte galten. Leider lieferten nur sehr wenige der 12 Studien brauchbare Daten zu diesen primären Endpunkten – einmal mehr ein Beispiel für die Vorherrschaft leichter messbarer, kurzfristiger Endpunkte in der klinischen Forschung.
4. Zwischen der Qualität der Originalstudien und der eines systematischen Reviews muss klar unterschieden werden. Viele exzellente Cochrane-Reviews (und die darin allenfalls durchgeführten Metaanalysen) berücksichtigen zwangsläufig die Ergebnisse klinischer Studien, die methodische Mängel haben, und versuchen jene bestmöglich transparent zu machen. Der vom Autor zitierte Prof. Franz Messerli hat seinerzeit in einem nachdenklichen und ausgewogenen Editorial zu den Ergebnissen von SYMPLICITY-HTN3 Stellung genommen (1). Der hier im Zitat bemühte Vergleich von Metaanalysen mit einer Bouillabaisse ist jedoch aus dem Zusammenhang gerissenen (2). Er wird heute, mehr als 20 Jahre später, der minutiösen Arbeit der vielen Reviewautoren nicht gerecht, die zur Beantwortung wichtiger klinischer Fragestellungen entscheidend beitragen. ❖

Cochrane-Review:
Renal denervation for resistant hypertension

Referenzen:
1. Messerli FH et al.: Renal denervation for resistant hypertension? N Engl J Med 2014; 370: 1454–1457.
2. Messerli FH: Case-control study, meta-analysis, and bouillabaisse: putting the calcium antagonist scare into context. Ann Intern Med 1995; 123: 888–889.