

From simplicity to complexity ...

Die Wiederauferstehung der renalen Denervation

Thomas F. Lüscher

Director of Research, Education & Development, Royal Brompton and Harefield Hospital NHS Trust and Professor at the Imperial College, London, United Kingdom
Center for Molecular Cardiology, University of Zurich and Zurich Heart House – Foundation for Cardiovascular Research, Switzerland



Chirurgische Untersuchungen aus den 50er Jahren zeigten, dass eine renale Sympathektomie zu einer Senkung des Blutdrucks und der erhöhten Mortalität bei Hypertonikern führt. Basierend auf diesem Konzept wurde die perkutane, kathe- terbasierte Nierenervenablation mit Radiofrequenzenergie entwickelt. Nach anfänglichem Enthusiasmus enttäuschte die grosse, shamkontrollierte Symplicity-HTN-3-Studie, und die Methode wurde fast verlassen, bis sich zeigte, dass in dieser Untersuchung die Nierenablation bei $\frac{2}{3}$ der Patienten nicht sachgemäss durchgeführt worden war. Neuere Studien mit dem Spiralkatheter und Radiofrequenzenergie und dem Ultraschall-Ballonkatheter belegen nun die antihypertensive Wirksamkeit der Methode bei Hypertonikern mit oder ohne Antihypertensiva.

Proof of Concept

Anfang der 50er Jahre haben die Chirurgen aufgrund der pathophysiologischen Beziehung zwischen gerade erst besser verstandenem sympathischem Nervensystem und Blutdruck eine Untersuchung an damals unbehandelbaren Hypertonikern durchgeführt, in der sie chirurgisch den Sympathikus durchtrennten und damit den Blutdruck senken konnten. Bedeutend an dieser 1953 im *Journal of the American Medical Association* erschienenen Studie ist die Tatsache, dass vor allem bei Patienten mit schwerer Hypertonie, das heisst solchen mit Endorganschäden oder bereits bekannter koronarer Herzkrankheit, Hirnschlag oder Infarkt die Sterblichkeit massiv gesenkt werden konnte (Abb. 1) [1]. Die Beobachtungsdauer von 6 bis 10 Jahren in den verschiedenen Gruppen unterstrich weiter die klinische Bedeutung dieser Beobachtung. Mit der Entwicklung von Antihypertensiva in den 50er bis 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde diese zwar wirksame, aber doch invasive und nicht komplikationsfreie chirurgische Behandlung der Hypertonie verlassen. Dennoch zeigten diese Untersuchungen, dass der Sympathikus beim hohen Blutdruck eine wichtige Rolle spielt und

dass eine Hemmung des vegetativen Nervensystems nicht nur den Blutdruck senkt, sondern auch das Überleben von Hypertonikern verbessert.

Sympathikus und Blutdruck

Die Idee der Chirurgen wurde Anfang dieses Jahrhunderts von der australischen Forschungsgruppe um Murray Esler in Melbourne aufgegriffen [2]. Murray Esler hatte in überzeugenden klinischen Untersuchungen gezeigt, dass die Aktivierung des Sympathikus, gemessen mittels Norepinephrin-Spill-over in den Nierenvenen, vor allem bei jungen Hypertonikern massiv erhöht ist (Abb. 2) [3]. Gleichzeitig konnten wir bei Kindern von Hypertonikern nachweisen, dass bei einer genetischen Veranlagung für hohen Blutdruck in jungen Jahren die Sympathikusaktivierung in Ruhe zwar normal ist, aber unter mentalem Stress massiv ansteigt (Abb. 3) [4, 5]. Damals haben wir die Hypothese aufgestellt, dass die repetitive Sympathikusaktivierung bei Kindern von Hypertonikern möglicherweise für die langfristige Erhöhung des Blutdrucks über die Lebenszeit von Bedeutung ist.

Sympatholytische Antihypertensiva

Auch einige Antihypertensiva interferieren mit dem Sympathikus: Reserpin, das im zentralen Nervensystem und im postganglionären Sympathikus zu einer

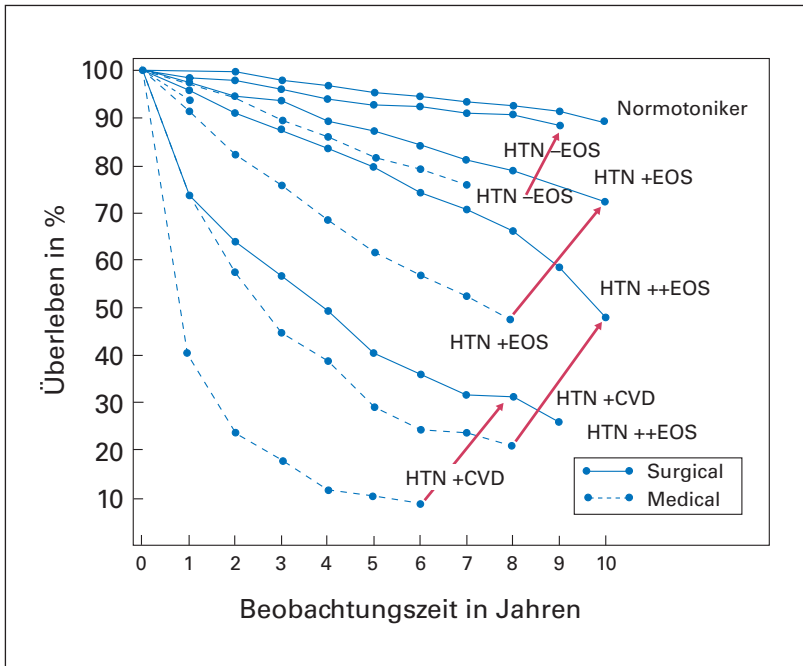


Abbildung 1: Wirkung einer chirurgischen Sympathektomie der Niereninnervation bei Hypertonie: Dargestellt ist das Überleben nach mehreren Jahren in der medikamentös bzw. chirurgisch behandelten Gruppe (modifiziert aus: Luscher TF, Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPLICITY HTN-3: confused at the higher level? Eur Heart J. 2014;35(26):1706–11; Nachdruck mit Genehmigung; nach [1]). CVD = cardiovascular disease; EOS = Endorganschaden; HTN = Hypertonie.

Abnahme der Katecholaminkonzentration führt, war kombiniert mit einem Diuretikum das erste Antihypertensivum, das in den paradigmatischen Trials von Edward Fries nicht nur den Blutdruck senkte, sondern auch die Mortalität reduzierte [6, 7].

Der alpha-2-adrenerge Rezeptoragonist Clonidin hemmt im Mittelhirn, den Basalganglien und den peripheren Nerven die Freisetzung von Noradrenalin, wird jedoch trotz seiner guten antihypertensiven Wirksamkeit aufgrund verschiedener Nebenwirkungen kaum mehr verwendet [8].

Der selektive I₁-imidazolin-Agonist Moxonidin reduziert die direkt gemessene Muskelsympathikusaktivität im Nervus peroneus [9], die Plasma-Noradrenalin- und Adrenalin-Spiegel und den Blutdruck, sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter mentalem Stress [10]. Eine klinische Outcome-Studie mit Moxonidin wurde nicht durchgeführt; allerdings ergab die MOXCON-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz überraschenderweise trotz Senkung der Katecholaminspiegel im Blut eine erhöhte Mortalität in der Aktivgruppe [11]. Die Ursachen für diesen Befund blieben unklar.

Methyldopa ist ein weiteres Antihypertensivum, das mit dem Sympathikus, als *False Transmitter*, mit der Synthese des Neurotransmitters Noradrenalin interferiert und so den Blutdruck senkt. Aufgrund seiner breiten Wirkung im sympathischen Nervensystem ist Methyldopa mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden, was seine Verwendbarkeit, ausser aufgrund

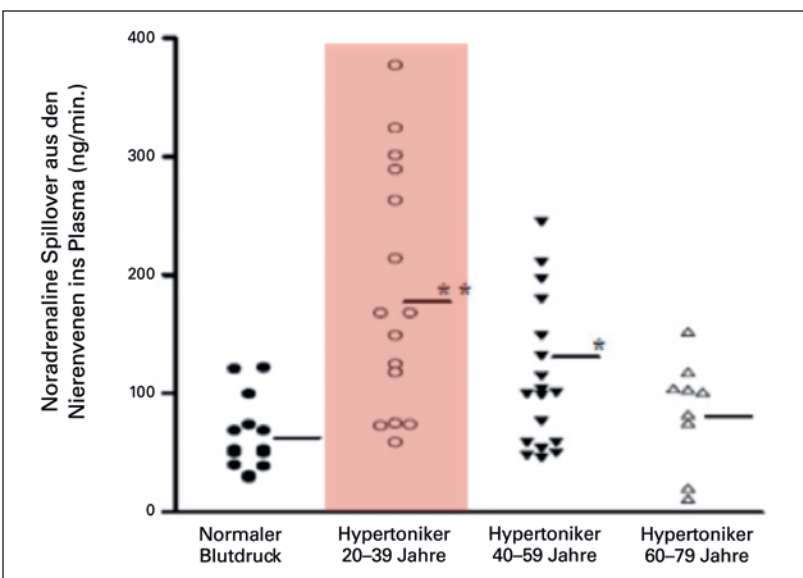


Abbildung 2: Noradrenalin-Spillover aus den Nierenvenen mit radioaktiv markiertem Noradrenalin bei Patienten mit normalen Blutdruck (links) sowie drei Gruppen mit Hypertonie verschiedenen Alters (modifiziert aus: Luscher TF, Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPLICITY HTN-3: confused at the higher level? Eur Heart J. 2014;35(26):1706–11; Nachdruck mit Genehmigung; nach [3]).

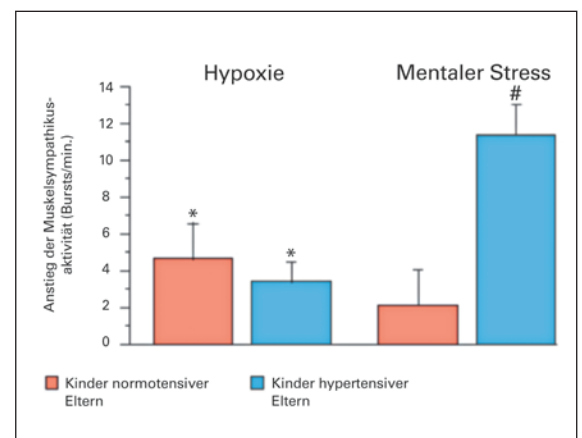


Abbildung 3: Sympathikus-Aktivierung durch Hypoxie (Atmen von Stickstoff; links) oder durch einen mentalen Rechenstresstest (rechts). Bei Kindern von Hypotonikern bzw. Normotonikern (modifiziert aus: Noll G, Wenzel RR, Schneider M, Oesch V, Binggeli C, Shaw S, Weidmann P, Luscher TF. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. Circulation. 1996;93(5):866–9. Website: <https://www.ahajournals.org/journal/circ>; Nachdruck mit Genehmigung).

seiner fehlenden Teratogenität bei Schwangerschaftshypertonie [12], stark eingeschränkt hat.

Betablocker sind ebenfalls Antihypertensiva, die wenigstens teilweise den Blutdruck über eine Aktivierung der sympathischen Betarezeptoren in den juxtaglomerulären Zellen hemmen und die Reninproduktion vermindern. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz hemmt der nicht-selektive Betablocker Carvedilol, aber nicht der selektive β_1 -Rezeptor-Antagonist Metoprolol die Sympathikusaktivität [13].

Betablocker gehören auch in den neusten ESC-Guidelines zu den fünf Antihypertensiva mit in Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesener Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [14].

Warum lernen wir von diesen Daten so wenig für die Nierenervenablation? Weil diese Medikamente nicht selektiv den Nierensympathikus beeinflussen und weil die allermeisten Patienten 2–3 Antihypertensiva einnehmen und einige davon, insbesondere die Kalziumantagonisten, den Sympathikus markant stimulieren [15–17], was die Wirkung der Sympathikolytika zumindest teilweise aufhebt.

Die perkutane Nierenervenablation

Aufgrund der zentralen Rolle der Niere in der Langzeitregulation des Blutdrucks und der Nebenwirkungen einer unselektiven Sympathikusblockade war es naheliegend zu versuchen, selektiv die sympathischen Nerven, die sich in der Nähe und um die Nierenarterien

befinden, mittels einer katheterbasierten Technologie zu zerstören. Radiofrequenzenergie wurde bereits erfolgreich bei Patienten mit Rhythmusstörungen wie AV-Reentry, WPW-Syndrom oder später Vorhofflimmern erfolgreich eingesetzt. Und in der Tat zeigten erste *Proof-of-Concept*-Studien, dass die Nierenervenablation mit Radiofrequenzenergie bei Patienten mit hohem Blutdruck die Sympathikusaktivierung in Nervus peroneus wie auch die Katecholaminspiegel und zuletzt den Blutdruck senkt [18].

Eine erste grössere Registerstudie bestätigte die initialen Befunde an wenigen Patienten in einem grösseren Kollektiv [19]. In der Folge wurde eine randomisierte prospektive, allerdings nicht Sham-kontrollierte Studie durchgeführt und bestätigte vollumfänglich die initialen Registerdaten mit einem beeindruckenden Blutdruckabfall von 32/12 mm Hg bei den behandelten Patienten [20]. Besonders beeindruckend war damals die Tatsache, dass die Wirkung der Nierenervenablation nicht unmittelbar einsetzte, sondern dass sich der Blutdruck langsam über Wochen bis 6 Monate später, in den Follow-up-Studien bis über 3 Jahre, um 32/14 mm Hg senkte [21].

Hype und Ernüchterung

Nach dem Hype kam alsbald die Ernüchterung durch die Publikation von SIMPLICITY HTN-3 im Jahre 2014 in der *New England Journal of Medicine* (Abb. 4) [22]. Diese rigoros geplante doppelblinde Sham-kontrollierte Studie an 535 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie und im Mittel 5 Antihypertensiva konnte entgegen allen Erwartungen keinerlei Wirksamkeit der Nierenervenablation nachgewiesen werden. Das Medienecho war entsprechend und Patientenzuweisungen gingen auf ein Minimum zurück.

Die Studie wurde anschliessend intensiv in der Literatur diskutiert und auch heftig kritisiert [23, 24]. So wurde die Tatsache, dass die meisten Patienten bereits 5–6 Medikamente bei der Randomisierung eingenommen hatten und die Therapie bei zwei Dritteln der Patienten während der Studie geändert wurde, ebenso kritisiert wie die Tatsache, dass zwei Drittel der Patienten radiologisch nachweisbar nur wenige Ablationen erhalten hatten.

Entsprechend zeigte eine Subanalyse im *European Heart Journal* durch David Kandzari, dass sich bei Patienten, die 12–16 Ablationen an den Nierenarterien halten haben, doch eine signifikante Blutdrucksenkung nachweisen liess (Abb. 5) [25]. Dennoch dauerte es lange, bis neue Studien durchgeführt wurden.

Die PRAGUE-15-Studie zeigte immerhin bei 106 Patienten mit unkontrollierter Hypertonie eine vergleich-

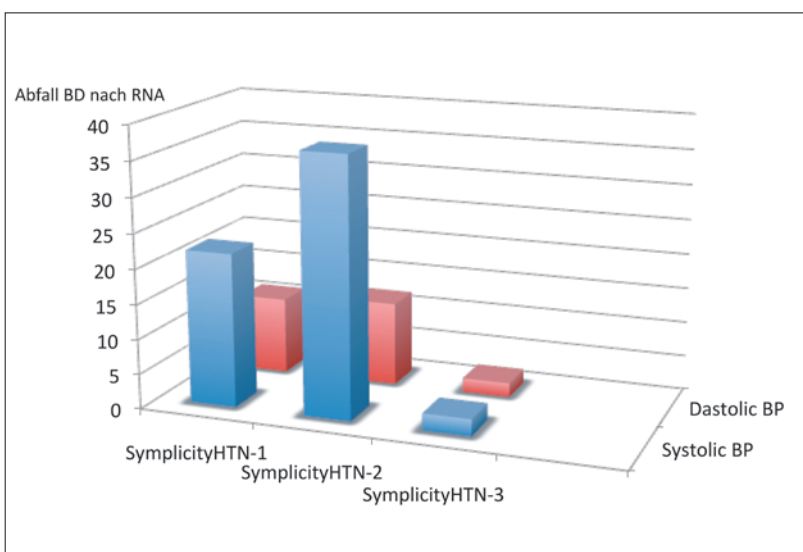


Abbildung 4: Blutdrucksenkung durch eine Nierenervenablation mit dem Symplicity Single Elektrode Nierenerven Ablationskatheter in einem Register (SYMPPLICITY HTN-1), sowie in zwei randomisierten Studien mit Sham-Kontrolle (SYMPPLICITY HTN-3 bzw. SYMPPLICITY HTN-2) (aus: Luscher TF, Mahfoud F. Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level? *Eur Heart J.* 2014;35(26):1706–11; Nachdruck mit Genehmigung).

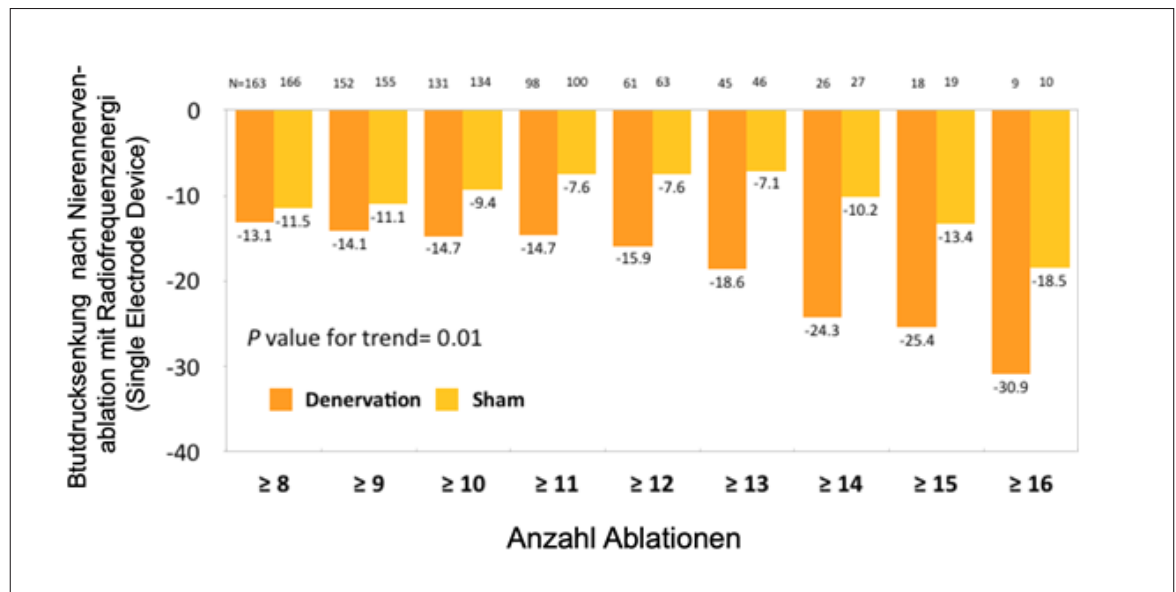


Abbildung 5: Subanalyse der SYMPLICITY HTN-3 Studie entsprechend der Anzahl der durchgeführten Radiofrequenzablation in beiden Nierenarterien bei Patienten mit schwerer Hypertonie. Dargestellt ist die dosisabhängige Beziehung zwischen der Anzahl von Ablationen und der Senkung des systolischen Blutdrucks. Gleiche Ergebnisse wurden im diastolischen Bereich erhoben.

bare Wirkung der Nierennervenablation wie eine intensiviertere antihypertensive Therapie [26]. Die DENTER HTN-Studie durch Michel Aziz et al. in Frankreich dokumentierte, allerdings ohne Sham-Kontrolle, erneut eine Wirksamkeit der Nierennervenablation sowohl im 24-Stunden-Blutdruck wie im Visitenblutdruck [27]. Doch auch diese Studie wurde aufgrund der mangelnden Sham-Kontrolle kritisiert und von der FDA nicht akzeptiert. Auch recht grosse internationale und schweizerische Registerdaten wiesen auf die Wirksamkeit der Nierennervenablation hin [28, 29], konnten aber weder die Registrationsbehörden noch die Hypertensiologen überzeugen.

Phoenix steigt aus seiner Asche

Doch nach dem Hype und der Ernüchterung stieg der Phoenix wieder aus seiner Asche empor (Abb. 6): Aufgrund der Probleme mit der Medikamentenstandardisierung kam es dann zu einer neuen Studie mit dem neu entwickelten SPYRAL-Ablationskatheter wiederum mit Radiofrequenzenergie (SPYRAL HTN OFF MED Studie) bei unbehandelten Hypertonikern mit einem massiv erhöhten Blutdruck von 160/100 mm Hg [30]. Diese *Proof-of-Concept*-Studie bei Patienten ohne Antihypertensiva konnte nun zweifelsfrei zeigen, dass die Nierennervenablation den Blutdruck senkt; allerdings

war die Wirkung der Intervention geringer als in den ersten Studien vermutet.

Am EuroPCR 2018 in Paris wurden am 24. Mai 2018 nun zwei zusätzliche Studien vorgestellt und gleichzeitig im Lancet publiziert, nämlich SPYRAL HTN ON MED [30] und die RADIANCE HTN SOLO [31]. Beide Studien, sowohl die erste mit Radiofrequenzenergie wie die zweite mit Ultraschallenergie, konnten erneut die Wirksamkeit der Nierennervenablation nachweisen (Abb. 7).

Offene Fragen

Somit ist die Nierennervenablation zweifelsfrei eine mögliche antihypertensive Strategie bei gewissen Patienten. Die Fragen, die nun bleiben, sind: (1.) Welche Patientinnen und Patienten sind besonders geeignet für diese Intervention? (2.) Was sind die Langzeitwirkungen (gibt es eine Reinnervation, gegebenenfalls Nierenarterienstenosen, die zu einer erneuten Blutdruckerhöhung führen könnten)? (3.) Führt die Blutdrucksenkung durch die Nierennervenablation zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und ist sie gegebenenfalls sogar wirksamer als die gegenwärtig verwendeten Medikamente?

Was die Patientenauswahl betrifft, so zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen, dass Patienten mit

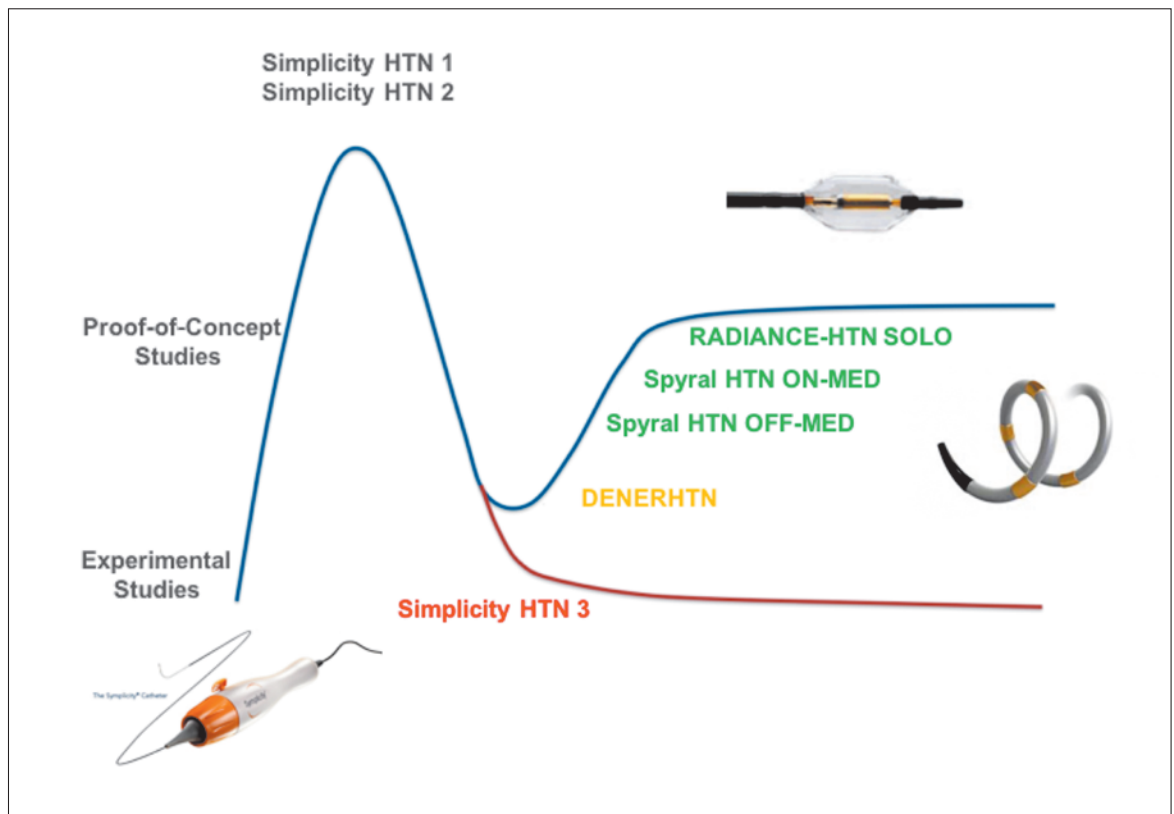


Abbildung 6: Die Hype und Ernüchterungskurve in der klinischen Forschung: Nach einer ersten Phase mit überschäumendem Enthusiasmus mit experimentellen und Proof-of-Concept-Studien und anschließend vielversprechendem Register SYMPLICITY HTN-1 und schliesslich einer ersten randomisierten Studie SYMPLICITY HTN-2 kam es mit der Publikation der SYMPLICITY HTN-3-Studie zu einer massiven Ernüchterung. Die meisten Forscher und Kliniker verliessen diese neue therapeutische Option in Forschung und Klinik. Danach kam es mit den nächsten, meistens Sham-kontrollierten Studien zu einer realistischen Erholung auf einem tieferen Blutdrucksenkungsniveau.

isolierter systolischer Hypertonie für eine Nierenervenablation weniger geeignet sind, da diese Form des Blutdrucks vor allem durch Veränderungen der Elastizität der Überleitungsgefässe mit Verlust des Windkessel effekts im Alter bedingt ist.

Weiter scheint die Subanalyse der bisherigen Studien nahelegen, dass übergewichtige Patienten, die bekanntermassen eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems aufweisen [32], etwas besser ansprechen als normalgewichtige Hypertoniker.

Ob die Afro-Amerikaner, die typischerweise eine volumenabhängige Low-Renin-Hypertonie aufweisen, weniger gut ansprechen, ist im Moment nicht sicher beantwortbar.

Langzeitergebnisse

Langzeitergebnisse sind nur von der nicht Sham-kontrollierten Simplicity-HTN-2-Studie über 3 Jahre verfü-

bar [21], während die neueren Studien nur 3–6 Monate Beobachtungszeiten nachweisen können. Die Langzeitergebnisse werden vor allem aus zwei Gründen diskutiert, nämlich (1.) der Möglichkeit einer Reinnervation, wie sie bei Patienten nach Herz- oder Nierentransplantation in einem gewissen Prozentsatz auftritt [33], und (2.) der Möglichkeit von Nierenarterienstenosen aufgrund der Ablation, vor allem in den kleinen Seitengefässen der Nierenarterien. Beide Möglichkeiten konnten bisher noch nicht ausgeschlossen werden, obgleich bisher die Häufigkeit dieser Komplikationen in kleineren kontrollierten Untersuchungen äusserst gering erscheint [34].

Nierenervenablation und Outcome

Zuletzt ist die Frage zu beantworten, und solche Studien befinden sich im Moment in der Planung, ob eine Nierenervenablation auch kardiovaskuläre Er-

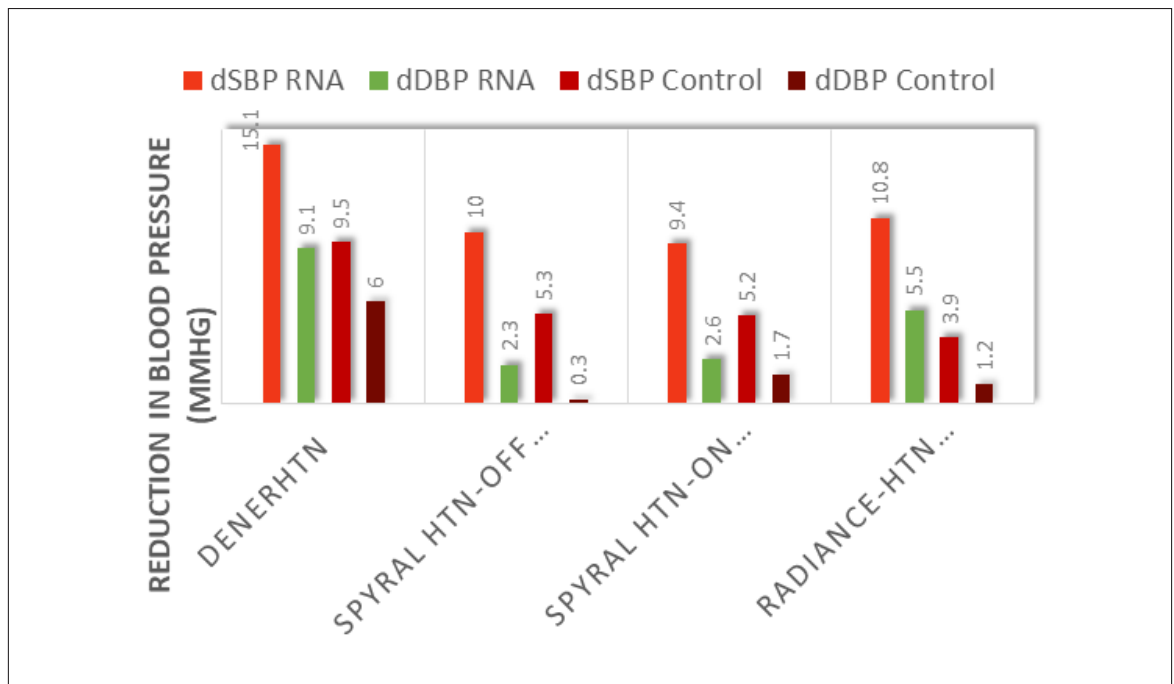


Abbildung 7: Senkung des systolischen Blutdrucks in DENERHTN [15] und in den neueren Sham-kontrollierten Studien bei Patienten ohne (Spyral HTN OFF MED [17]) oder mit Antihypertensiva (Spyral HTN ON MED [18]) mit dem neuen Spyral-Radiofrequenzablationskatheter (links und Mitte). Ähnliche Ergebnisse wurden mit Ultraschallenergie erhoben (Radiance SOLO trial; rechts [19]).

eignisse wie Hospitalisationen für Hochdruck oder Herzinsuffizienz bzw. Herzinfarkt, Hirnschlag und Tod vermindert. Die Auswertung der letzten beiden oben genannten Studien zeigte eine anhaltende über 24 Stunden gleichmässig nachweisbare Blutdrucksenkung nach Nierenervenablation. Dies könnte sich gegenüber Medikamenten, vor allem solchen mit kurzer Halbwertszeit, sowie bei Patienten mit schlechter Compliance als Vorteil erweisen. In der Tat konnte kürzlich eine Untersuchung im *European Heart Journal* zeigen, dass die *Visit-to-Visit*-Blutdruckveränderung bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist [35].

Disclosure statement

Der Autor wurde durch Forschungsgrants von Boston Scientific und Medtronic, sowie Educational Grants von St. Jude Medical (nun Abbott Inc.) unterstützt.

References

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/cvm.2018.00591>.

Correspondence:
Thomas F. Lüscher, MD, FRCP
Professor of Cardiology
at Imperial College
Director of Research,
Education & Development
Royal Brompton and
Harefield Hospital
Sydney Street
UK-London SW3 6NP
[Cardio\[at\]tomluescher.ch](mailto:Cardio[at]tomluescher.ch)