

An den  
Gemeinsamen Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Postfach 120606  
10596 Berlin

**VORSITZENDER**  
Dieter Bollmann

Unser Zeichen db/ma  
Telefon 22802- 311  
Telefax 22802- 420  
eMail dieter.bollmann@kvhh.de

Datum 30. Dezember 2010

### **Katheterbasierte sympathische renale Denervation**

Sehr geehrte Damen und Herren,

seit einigen Monaten gibt es die o.g. Methode für die Behandlung der schweren resistenten Hypertonie. Am 17. November wurden die Ergebnisse der randomisierten, prospektiven, kontrollierten, multizentrischen Studie Symplicity HTN-2 veröffentlicht.

Die Studie zeigt, dass bei Patienten, die unter resistenter Hypertonie litten und bereits mit mehr als drei antihypertensiven Medikamenten vorbehandelt waren, durch renale Denervation nach einem halben Jahr eine Blutdrucksenkung von 32/12 mm HG gegenüber 1/0 mm HG in der Kontrollgruppe erreicht wurde ( $p < 0,0001$ ). Bereits die vorangegangene Beobachtungsstudie Symplicity HTN-1 zeigte eine signifikante und anhaltende Blutdrucksenkung über 24 Monate: 25/11 mm HG (6 Monate), 23/11 mm HG (12 Monate) und 32/14 mm HG (24 Monate).

Die renale Denervation wird in Katheterlaboren durchgeführt. Der Symplicity-Katheter wird über die Femoralarterie und die Aorta nacheinander in beide Nierenarterien geführt. Über den Katheter wird Hochfrequenzenergie durch die Arterienwand abgegeben, um die sympathischen Nerven, die entlang der A. renalis verlaufen, zu abladieren. Die übermäßige Nervenaktivität wird so vermindert und im Ergebnis der Blutdruck gesenkt. Damit können Kosten durch Folgeerkrankungen des schweren Bluthochdrucks vermieden werden; zudem steht zu erwarten, dass Einsparungen bei der Medikation erreicht werden können.

Die Materialkosten für den Ablationskatheter einschl. des erforderlichen Zubehörs belaufen sich nach aktuellen Preisen auf etwa 4.000,- €, die Intervention dauert etwa eine Stunde, die Nachbehandlung ist über mindestens 6 Stunden sicherzustellen.

Veröffentlichung zu beiden genannten Studien füge ich als Anlage bei. Ich bitte um Bewertung der Methode nach § 135 Abs. 1 SGB V.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Gert Bollmann', with a stylized, cursive script.

Bollmann

Anlagen:

1. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentger safety an proof-of-principle cohort study. *The Lancet* 2009; 373(9671):1275-81
2. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial, *The Lancet* Published online November 17, 2010: DOI: 10.1016/S0120-6736(10)62039-9



Kassenärztliche Vereinigung Hamburg

1595  
28. JULI 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Herrn Dr. Dietrich Sonntag  
Wegelystrasse 6  
10623 Berlin

**DER VORSITZENDE**  
Dieter Bollmann

Unser Zeichen db/phl  
Telefon 22802- 311  
Telefax 22802- 420  
eMail dieter.bollmann@kvhh.de

Datum 25.7.11

**Katheterbasierte sympathische renale Denervation**

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,

anliegend übersende ich Ihnen die zwischenzeitlich zusammengestellten Unterlagen, die unseren Antrag vom 30.12.2010 ergänzen. Ich beziehe mich dabei auf Ihr Schreiben vom 3. Februar 2011.

Mit freundlichen Grüßen

Dieter Bollmann

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>Dr. Sonntag</i>			
Kopie:			
Eingang: 28. Juli 2011			UP
GF	M-VL	DS-V	AM
P/O	Rech.	FB-Verw.	Verw.

## Radiofrequentablation über die A. renalis ( OPS 8-83c.5 )

### Indikation

Resistente essentielle Hypertonie, ICD: I10

### Indikationsbezogene Zielsetzungen

Ziel der renalen Denervation mittels Radiofrequenzablation über die A. renalis ist eine Blutdrucksenkung bei Patienten, deren Blutdruck trotz antihypertensiver Medikation mit mindestens drei unterschiedlichen Antihypertonika einschließlich eines Diuretikums nicht ausreichend eingestellt werden kann (Definition der resistenten Hypertonie laut Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie der Europäischen Gesellschaften für Hypertonie (ESH) und Kardiologie (ESC)<sup>4</sup> sowie der Deutschen Hochdruckliga<sup>1b</sup>).

Die Blutdrucksenkung soll die Entwicklung von Organschäden verhindern oder verzögern und das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall mindern.

### Indikationsbezogene Angaben zu: Nutzen/Risikoabwägung

#### Nutzen

##### 1. Effektive Blutdrucksenkung

<b>Tab. 1</b>	
<b>Symlicity HTN2<sup>1</sup></b>	
Studie	prospektiv, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch (NCT00888433)
	Renale Denervation (RDN) + antihyp. Medikamente vs. antihyp. Medikamente
	6 Mon.
	N = 106
	<b>Prim. Endpunkt:</b> Unterschied der Blutdrucksenkung (mm Hg) zwischen RDN und Kontrolle nach 6 Mon (33/11 mmHg, <0,0001)
Ausgangsbloodruck	178/97 mmHg (RDN); 178/98 (Kontrolle)
Anzahl der antihypertensiven Medikamente	5,2 ± 1,5 (RDN); 5,3 ± 1,8 (Kontrolle)
Ergebnisse (Diff. zum Ausgangsbloodr.)	1. Mon. -20/-7 mmHg (RDN) vs. 0/0 mmHg (Kontrolle)
	3. Mon. -24/-8 mmHg (RDN) vs. -4/-2 mmHg (Kontrolle)
	6. Mon. -32/-12 mmHg (RDN) vs. 1/0 mmHg (Kontrolle) p<0,0001
≥ 10 mmHg Senkung syst.	84% (41/52) der RDN Patienten vs. 35%(19/54) der Kontrollgruppe p<0,0001 NNT=2,3
Syst Blutdruck <140mmHg	39% (19/52) der RDN Patienten vs. 6%(3/54) in der Kontrollgruppe p<0,0001 NNT=4,5

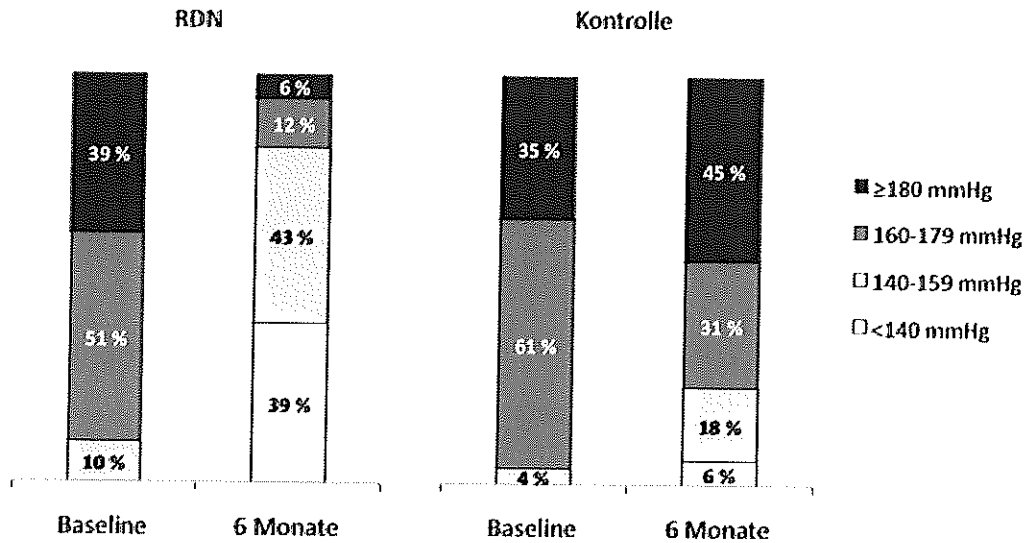


Abb. 1: Verteilung des systolischen Blutdruckes (Praxismessung) bei den Patienten der HTN2 Studie zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach 6 Monaten

Eine Responderrate (syst. Blutdruck um  $\geq 10$  mmHg gesenkt) von über 80 Prozent ist mit der einer hochwirksamen antihypertensiven Medikation vergleichbar. Eine Normalisierungsrate von 39 Prozent bei zuvor resistenten Hypertonikern ist bemerkenswert.

## 2. Langfristige Blutdrucksenkung

Tab. 2a		Symlicity HTN1 <sup>2</sup>
Studie	Multizentrische Kohortenanalyse (NCT00483808 und NCT00664638)	
	12 Mon.	
	N = 45	
	Prim. Endpunkt: Blutdruck und Sicherheit 1, 3, 6, 9, 12 Mon. nach dem Eingriff	
Ausgangsblutdruck	177/101 mmHg $\pm$ 20/15	
Anzahl der antihypertensiven Medikamente	4,7 $\pm$ 1,4	
Ergebnisse (Diff. zum Ausgangsblutdr.)	1. Mon. -14/-10 mmHg	
	3. Mon. -21/-10mmHg	
	6. Mon. -22/-11 mmHg	
	19. Mon. -24/-11 mmHg	
	12. Mon. -27/-17 mmHg	

Tab. 2b Symplicity HTN1 <sup>3</sup> 24 Mon-FU	
Studie	Multizentrische Kohortenanalyse (NCT00483808 und NCT00664638)
	FU verlängert auf 24 Mon.
	N=153
Anzahl der antihypertensiven Medikamente	5,0 ± 1,4
Ausgangsblutdruck	176/96 ± 17/15
Ergebnisse	1. Mon. -20/-10 mmHg
	3. Mon. -24/-11 mmHg
	6. Mon. -25/-11 mmHg
	12. Mon. -24/-11 mmHg
	18. Mon. -25/-15 mmHg
	24. Mon. -33/-15 mmHg

Durch die renale Denervation wird der Blutdruck über mindestens zwei Jahre deutlich gesenkt. Es gibt bislang keine Hinweise auf eine mögliche Reinnervation efferenter Fasern. Da neben den efferenten Nervenfasern gleichermaßen afferente Nerven ablädiert werden, die nicht regenerieren, ist von einer langfristigen Wirkung auszugehen. Für eine dauerhafte Wirksamkeit spricht auch die in den Studien zunehmende Blutdrucksenkung im Verlaufe der Zeit (Abb. 2).

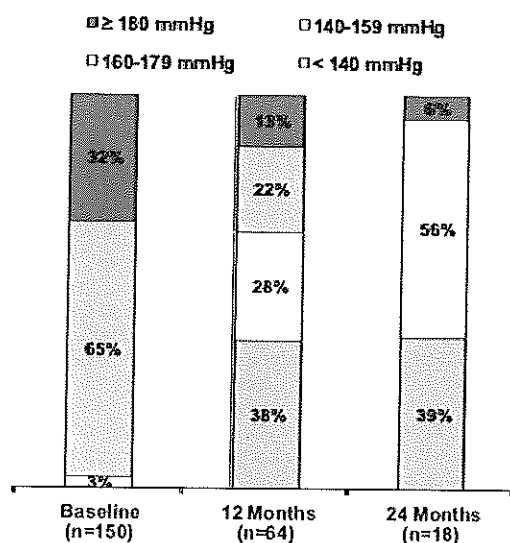


Abb. 2: Verteilung des systolischen Blutdruckes (Praxismessung) bei den Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (Baseline), nach 12 und nach 24 Monaten<sup>3</sup>

### 3. Verhinderung von Endorganschäden

Die häufigsten Komorbiditäten bei resistenter Hypertonie sind Übergewicht, Diabetes und Niereninsuffizienz. Die Prognose der Patienten mit diesen Erkrankungen verschlechtert sich mit dem Grad der Hypertonie. Das 10-Jahres-Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod wird mit jeder Blutdrucksenkung um 20/10 mmHg halbiert<sup>7</sup>. 40 Prozent aller Schlaganfälle könnten durch konsequente Blutdrucksenkung vermieden werden<sup>14</sup>.

Die Behandlung der übermäßigen sympathischen Aktivität, die eine essentielle Hypertonie bedingt und unterhält, wirkt der linksventrikulären Hypertrophie des Herzens<sup>5</sup> entgegen. Das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall wird herabgesetzt.

Die verminderte Natrium- und Wasserretention nach Renaler Denervation könnte die Prognose für Patienten mit Herzinsuffizienz verbessern<sup>6</sup>.

4. Der Glukosestoffwechsel wird signifikant verbessert<sup>16</sup>.

Parameter der Insulinresistenz sind ab dem ersten Monat nach der RDN signifikant zum Ausgangswert reduziert ( $p < 0,05$ ).

Tab.3 Glukosestoffwechsel nach RDN (N=25)				
	Nüchtern-glukose* (mg/dl)	Insulin** (mU/l)	C-Peptid*** µg/l	HOMA-IR****
vor RDN	118 ± 20	20,7 ± 11,8	6,1 ± 3,6	6,1 ± 4,4
nach 1 Mon	110 ± 14	12,9 ± 7,3	3,3 ± 1,1	3,5 ± 1,8
nach 3 Mon	106 ± 12	11,1 ± 4,8	3,1 ± 1,1	2,9 ± 1,3
nach 6 Mon	105 ± 18	10,5 ± 4,6	3,2 ± 1,1	2,7 ± 1,4

Normalwerte: \* Nüchtern-glukose < 100 mg/dl

\*\* Insulin 3-20 µU/ml

\*\*\* C-Peptid 1,1-5,0 µg/l

\*\*\*\* HOMA-IR ≤ 1

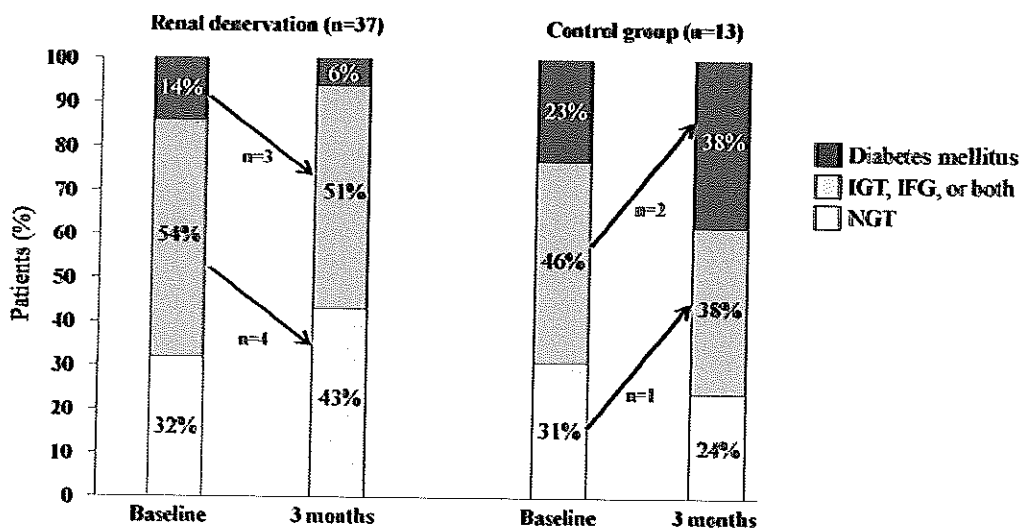


Abb. 3: Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus; eingeschränkter Glukosetoleranz (IGT), erhöhter Nüchtern-glukose (IFG) oder beidem und normaler Glukosetoleranz (NGT) zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach 3 Monaten<sup>16</sup>.

5. Reduktion der antihypertensiven Medikation

Bei 20 Prozent (10/49) der RDN-Patienten vs. sechs Prozent (3/51) der Kontrollgruppe wurden die Medikamente reduziert ( $p < 0,04$ )<sup>1</sup>.

## 6. Dipping

67% der RDN-Responder waren zuvor Non-Dipper. Nach der Behandlung war bei ihnen der Blutdruck nachts mindestens zehn Prozent niedriger als tagsüber (Dipper)<sup>2</sup>.

### Risikoabwägung

Die Renale Denervation ist ein minimal-invasiver Eingriff. Der Zugang erfolgt perkutan über die Femoralarterie. Prozedur und Device verursachten in den Studien keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Geringfügige periprozedurale Komplikationen konnten durch einfache therapeutische Maßnahmen behandelt werden, falls eine Behandlung notwendig war (Tab. 4).

Das Symplicity® Kathetersystem™ besitzt die Europäische CE<sup>26</sup>- und die Australische TGA-Zulassung. Das Verfahren wird bereits routinemäßig in Kliniken angewendet und vorübergehend unter Verwendung des OPS abgerechnet. Bis heute wurden laut Hersteller in Deutschland etwa 1600 Interventionen zur renalen Denervation durchgeführt.

Die Nierenfunktion (eGFR, Serum-Kreatinin, Cystatin-C) veränderte sich in 6 Monaten nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe, auch nicht bei Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine milde bis moderate Niereninsuffizienz (eGFR 45-66 ml/min/m<sup>2</sup>) hatten<sup>1</sup>. Von Nierentransplantationen weiß man, dass selbst eine vollständig sympathisch denervierte Niere ihre Funktion für den Elektrolyt- und Volumenhaushalt erfüllt<sup>10</sup>.

Schmerzen während der Prozedur durch die Radiofrequenzablation der sensorischen Fasern sind durch Sedierung gut zu beherrschen<sup>2</sup>.

<b>Tab. 4</b>		<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
HTN1 periproz.	<b>Keine Komplikationen durch die Prozedur bei 97% (149/153) Patienten</b>		
		3 Patienten: Pseudoaneurysma im Bereich der Leiste (art. Zugang)	
		1 Patient: Dissektion der Nierenarterie (bevor ablatiert wurde)	
FU		1 Patient: Präexistierende Nierenarterienstenose 40 → 80% (unabhängig von RDN)	
sonstige		2 Patienten: gestorben im FU (unabhängig von RDN)	
HTN2 periproz.	<b>Keine schwerwiegenden Komplikationen durch Prozedur oder Device</b>		
		1 Patient: Pseudoaneurysma Leiste (art. Zugang)	
		7 Patienten: transiente intraproz. Bradykardie	
		1 Patient: Postprozedurale Blutdrucksenkung	
		1 Patient: Infektion harnableitende Wege	
		1 Patient: Parästhesie	
	1 Patient: Rückenschmerzen		
FU		1 Patient: Progression einer arteriosklerot. Läsion einer Nierenarterie	
Kombinierter kardio-vask. EP		Hypertensive Krise: 3 RDN-Pat. vs. 2 Kontroll-Pat.	
andere unerwünschte Ereignisse		Transiente ischämische Attacke : 1 RDN-Pat. vs. 2 Kontroll-Pat.	
		Hypertensives Ereignis nach abruptem Absetzen von Clonidin: 1 RDN Pat.	
		Hypotensive Episode: 1 RDN Patient	
		Koronare Angina → Stent: 1 RDN-Pat. vs. 1 Kontroll-Pat.	
		Vorübergehende Übelkeit/Ödem: 1 RDN-Pat.	



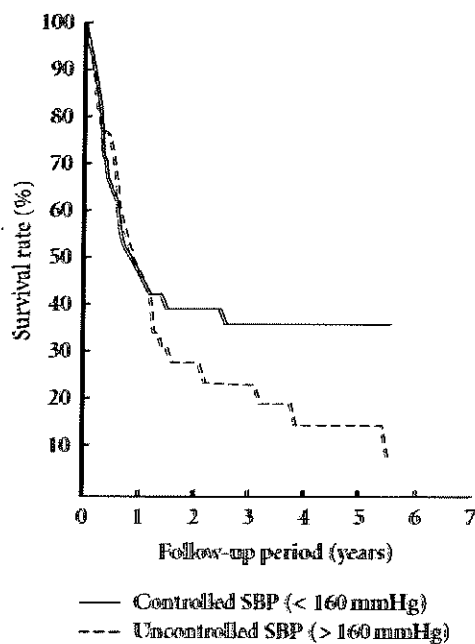


Abb. 4: Überlebensrate bei medikamentös behandelten Patienten mit schwerer Hypertonie, abhängig von der Einstellung des systolischen Blutdrucks (Harington et al. 21)

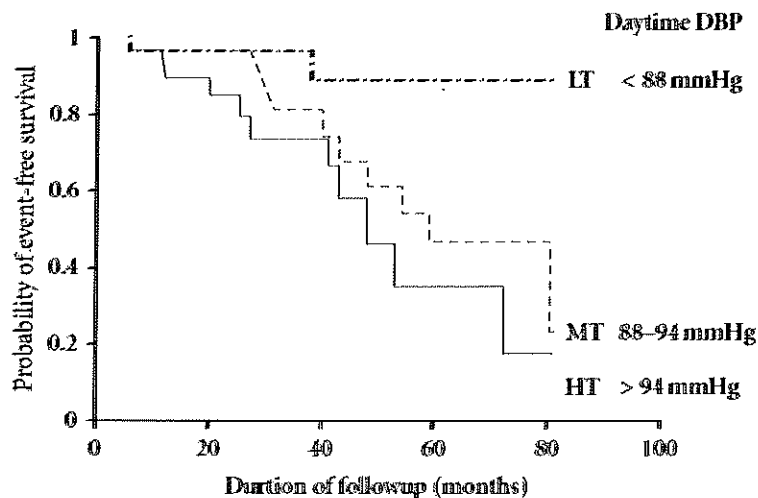


Abb. 5: Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens bei Patienten mit resistenter Hypertonie, abhängig vom diastolischen Blutdruck, 24 Stunden-Messung (Redon et al. 22)

Das Risiko für Endorganschäden, fatale Ereignisse und Tod infolge dauerhaft, hochgradig erhöhtem Blutdruck überwiegt bei weitem dem Risiko der Renalen Denervation (Abb. 4 und 5). Der Nutzen der Behandlung einer schweren Hypertonie ist seit 1967, der Veröffentlichung der ersten Plazebo-kontrollierten Studie (Tab. 5), anerkannt. Es ist naheliegend, dass die Prognose behandlungsresistenter Hypertoniker ebenso ungünstig ist, wie die der Plazebo-Gruppe.

Events	Active treatment <i>n</i> = 73	Placebo <i>n</i> = 70
Deaths	0	4
Stroke	1	4
Coronary events	0	2
Heart failure	0	2
Renal damage	0	2
Accelerated hypertension	0	12

Tab. 5: Fatale und nicht-fatale Ereignisse im Veterans Administration Trial bei Patienten mit schwerer Hypertonie unter medikamentöser Behandlung oder Plazebo (Freis et al. 23)

## Outcomeparameter

### HTN-1 Studie

#### Primäre Endpunkte:

- Sicherheit ( Tab. 4)
- Effektivität für die Blutdrucksenkung (Tab. 2)

#### Sekundäre Endpunkte:

- Noradrenalinfreisetzung der renalen sympathischen Nerven (47% Reduktion, n=10)
- Nierenfunktion (GFR  $\geq$  20% gesteigert bei 24% der Patienten, GFR  $\geq$  20% reduziert bei 4% der Patienten (n=25))

### HTN-2 Studie (festgestellte Ereignisse/Ergebnisse: siehe Markierung)<sup>1</sup>

#### Primärer Endpunkt:

- Unterschied der syst. Blutdrucksenkung zwischen RDN- und Kontrollgruppe nach 6 Monaten ( 33/11 mmHg ,  $p < 0,0001$ )

#### Sekundäre Endpunkte:

- Akute prozedurale Sicherheit (Tab. 4)
- Langfristige prozedurale Sicherheit (Tab. 1)
  - Reduktion der eGFR  $> 25\%$  (RDN: 2 Patienten, Kontrolle: 3 Patienten)
  - Neue Stenose  $> 60\%$  (Angiogramm nach 6 Monaten)
- Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt
  - Myokardinfarkt
  - Plötzlicher Herztod
  - Neu entwickelte Herzinsuffizienz
  - Tod wegen fortgeschrittener Herzinsuffizienz
  - Schlaganfall
  - Revaskularisierung Aorta oder Gefäße der Beine
  - Beinamputation
  - Tod wegen Erkrankung der Aorta oder Beingefäße
  - Dialyse
  - Tod wegen Nierenversagen
  - Krankenhauseinweisung wegen Hypertensiver Krise, die nicht mit fehlender oder unterbrochener Medikamenteneinnahme zusammenhängt (RDN: 3 Patienten; Kontrolle: 2 Patienten )
  - Krankenhauseinweisung wegen Vorhofflimmern
- Blutdrucksenkung 6 Monate nach Randomisierung (90% RDN vs. 53% Kontrolle,  $p < 0,0001$ )
  - $\geq 10$  mm Hg systolische Blutdrucksenkung (84% RDN vs. 35% Kontrolle,  $p < 0,0001$ )
  - Erreichung des Zielblutdrucks (39% RDN vs. 6% Kontrolle,  $p < 0,0001$ )
  - Änderung des 24-Stunden Blutdrucks (RDN: -11/-7,  $p = 0,006/p = 0,014$  ; Kontrolle: keine signifikante Senkung)
  - Änderung des Zuhause gemessenes Blutdrucks (Diff. zwischen RDN- und Kontrollgruppe: 22/12 mm Hg,  $p < 0,0001$ )

## Vergleich mit bereits erbrachten Methoden

Die operative Sympathektomie (Splanchniektomie) ist ein massiver nicht-selektiver operativer Eingriff zur Behandlung der malignen Hypertonie, der von 1930 bis zur Entwicklung wirksamer Antihypertonika vorgenommen wurde. Die Methode senkte die 5-Jahres-Mortalitätsrate von Patienten mit maligner Hypertonie von 99 auf 66,5 Prozent<sup>20</sup>. Die peri- und postoperative Komplikationsrate war jedoch aufgrund des massiven Eingriffes erheblich (z.B. Hypotonie, Darm-, Blasenlähmung).

Bei der Mehrzahl der Patienten war die Sympathektomie langfristig wirksam (signifikante Blutdrucksenkung bei 67% der Patienten nach 10-13 Jahren)<sup>11,18</sup>.

Die resistente Hypertonie wird heute in der Regel multimedikamentös behandelt. Die HTN-2 Studie zeigt, dass die Radiofrequenzablation über die A. renalis wirksamer ist, als der Versorgungsstandard (siehe Kontrollgruppe).

## Relevanz der Erkrankung

5-15 %<sup>4,6,8,19</sup> aller Hypertoniker leiden an einer resistenten Hypertonie. Wenn zusätzliche Medikamente nicht weiterhelfen, ist auch eine Veränderung des Lebensstils vergleichsweise ineffektiv und führt bestenfalls zu einer Blutdrucksenkung von 3-5 mmHg. Dies ist, angesichts des hohen kardiovaskulären Risikos, für diese Patientengruppe nicht zumutbar.

Unkontrollierter Blutdruck ist verantwortlich für 62 Prozent aller zerebrovaskulären Erkrankungen und für 49 Prozent aller ischämischen Herzerkrankungen<sup>8,9</sup>.

In einer Kohortenanalyse von 11 912 männlichen Patienten über 15 Jahre war eine unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck >150 mmHg) mit einem 3-fach erhöhten Risiko für Nierenversagen verbunden<sup>24</sup>. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur unkontrollierten Hypertonie sind auf die resistente Hypertonie als eine Form der unkontrollierten Hypertonie zu übertragen.

Isakson und Ostergren (n=36, FU 7 Jahre) sowie Pierdomenico et al. (n=130, FU 5 Jahre)<sup>20</sup> zeigten ein 3-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit resistenter Hypertonie gegenüber Patienten mit kontrollierter Hypertonie. Sales et al. stellten ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre - und Gesamtmortalität fest (n=556, FU 4,8 Jahre)<sup>20</sup>. Redon et al. wiesen ein 6-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität bei resistenten Hypertonikern nach (n=86, FU 4 Jahre), siehe Abb. 5<sup>20,22</sup>.

## Spontanverlauf

Die resistente essentielle Hypertonie ist eine chronische Erkrankung, die nicht spontan ausheilt, sondern im Laufe der Zeit Herz, Niere und Gehirn schädigt. Das kardiovaskuläre Risiko wächst mit dem Grad der Blutdruckerhöhung und den vorhandenen Begleiterkrankungen. Dementsprechend raten die Leitlinien zu einem progressiven Behandlungsalgorithmus.

## Therapeutische Alternativen

Das Verfahren der Baroreflex-Aktivierung mit Hilfe eines implantierbaren Gerätes (Rheos system, CVRx, Inc.) zur dauerhaften elektrischen Stimulation der Gefäßwand der Karotisbifurkation, hat aufgrund seiner nicht belegten Wirksamkeit und der Invasivität des Eingriffes keine klinische

Verbreitung erlangt. Es liegen keine Ergebnisse randomisierter Studien vor. Die DEBuT-HAT Studie<sup>25</sup> (n=42) zeigte eine effektive Blutdrucksenkung nach 3, 12 und 24 Monaten. Die Implantationsoperation dauert im Mittel etwas mehr als drei Stunden und erfordert eine Allgemeinnarkose. Drei Inzisionen sind nötig. Das Gerät und die Reizelektroden sind groß, die Lebensdauer der Batterien kurz. Trotz CE-Zulassung seit 2007 wäre eine technische Weiterentwicklung in Hinblick auf das erhöhte Infektionsrisiko notwendig. Bei 19 Prozent der Patienten der DEBuT-HAT Studie trat ein Prozedur- bzw. Gerät bedingtes unerwünschtes Ereignis auf, davon waren 38% (3 Pat.) periprozedurale Schlaganfälle.

Die renale Denervation über die A. renalis zur Behandlung der resistenten Hypertonie ist wesentlich weniger invasiv und deutlich sicherer für den Patienten. Die analoge Senkung des zu Hause gemessenen Blutdruckes im Rahmen der randomisierten HTN-2 Studie, belegt die Wirksamkeit in stärkerem Maße.

Eine zuverlässige differentialdiagnostische Abklärung zum Ausschluss der sekundären Hypertonie sowie der Weißkittel-Hypertonie sind Voraussetzung, die echte resistente Hypertonie zu abzugrenzen. Eine Veränderung des Lebensstils, insbesondere die Salzreduktion sowie der Therapieversuch mit Spironolaktone sollten vorangegangen sein. Komorbiditäten wie Schlafapnoe und primärer Hyperaldosteronismus sind auszuschließen und gegebenenfalls zu behandeln<sup>4,14</sup>.

#### Kostenabschätzung im Einzelfall

Person	Leistung	Dauer Ø	Kosten ca. €
Facharzt	Allgemeinuntersuchung, EKG Untersuchung Nierenarterien (je nach Notwendigkeit beim Pat. CT, MRT oder Angiographie) Angiographie Radiofrequenzablation über die A. renalis beids. Sonographie Nieren Ärztlicher Brief	60 Min.	20,50  88,- 120,- 212,- 212,- 220,- 16,- 7,-
Assistenzarzt	Assistenz Intervention Wundverschluss Beobachtung, Nachbetreuung nach der Intervention	60 Min.  > 6 Stunden	
Krankenschwester	Assistenz Intervention Beobachtung, Nachbetreuung nach der Intervention		165,-
Medizinisch Technischer Assistent	Laboruntersuchung Blutbild Stoffwechselfparameter Blutgerinnung Nierenfunktion Schilddrüsenfunktion		1,10 5,75 ,75 1,55 3,-
Je nach bildgebendem Verfahren zur Voruntersuchung (CT, MRT o. Angiographie)			740,65 – 864,65

Material und Medikamente	Menge Ø	Kosten ca. €
Diagnostikkatheter	1	7,38
Einführbesteck	1	9,04
Verbrauchsmaterial		52,30
Braunüle		
Einmalhandschuhe, Hauben		
CD-R medical (Documentation)		
Nahtmaterial		
Mullkompressen		
Verbandmaterial		
Kardio-Komplettset Modell: M/S, Namic Inside		
Ablationskatheter (z.B. Symplicity® Kathetersystem™) <sup>26</sup>	1	3700,-
Medikamente		
Xylonest 1%	10 ml	2,51
NaCl 0,9%	250 ml	2,34
Heparin Spüllsg	2500 IE	1,67
Fentanyl	25 µg	1,50
Dormicum	2,5 mg	1,64
Propofol	500-1000 mg	6,78
Kontrastmittel	100 ml	7,20
		3792,36
<b>Gesamt (Leistung, Medikamente, Material)</b>		4533,01 bis
Je nach bildgebendem Verfahren zur Voruntersuchung (CT, MRT o. Angiographie)		4657,01

### Kosten-Nutzen-Abwägung im Einzelfall

Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten zehn Jahren steigt nicht nur graduell mit der Höhe des Blutdruckes sondern auch exponentiell mit hinzukommenden Risikofaktoren, subklinischen Organschäden und bestehenden kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen<sup>4</sup>. Je höher das Risiko des Patienten umso größer der Nutzen in Bezug auf die Behandlungskosten<sup>4</sup>.

Zur Kostenabschätzung eines kardiovaskulären Ereignisses kann die Berechnung von Kolominski-Rabas et al. zum Schlaganfall beispielhaft herangezogen werden: Lebenslang entstehen Kosten von 41 000 - 45 000 Euro pro Patient nach einem erlittenen Schlaganfall<sup>13</sup>.

Die lebenslange, umfangreiche medikamentöse Therapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen kann nach der renalen Denervation auf das notwendige Maß reduziert werden.

### Kosten-Nutzen Abwägung für die Gesamtheit

Nach dem Framingham Risiko Score kommt es bei Patienten mit mäßigem Risiko in 15 - 20 Prozent, mit hohem Risiko in 20-30 Prozent und bei Patienten mit sehr hohem Risiko in über 30 Prozent der Fälle zu einem kardiovaskulären Ereignis in den nächsten zehn Jahren. Das bedeutet, pro zehn Patienten werden alleine für ein kardiovaskuläres Ereignis (s.o.) Kosten von mindestens 60 000 - 80 000 Euro (mäßiges Risiko), 80 000 - 120 000 Euro (hohes Risiko) bzw. ab 120 000 Euro (sehr hohes Risiko) anfallen.

Demgegenüber kostet die renale Denervation etwa 45 000 Euro pro zehn Patienten. Bei einer Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse von 37 Prozent (Schlaganfall) und von 21 Prozent

(KHK), die bereits bei einer mittleren Reduktion des systolischen Blutdruckes von 12-13 mmHg zu erwarten ist<sup>15</sup>, erweist sich die vorgestellte Methode damit als kosteneffektiv. Zusätzlich hat die Blutdrucksenkung einen positiven Einfluss auf Verlauf und Prognose kostenintensiver Begleiterkrankungen, wie metabolischem Syndrom, Diabetes oder Niereninsuffizienz.

Folgeerkrankungen der Hypertonie kosteten im Jahr 2008 insgesamt 17,5 Milliarden Euro ( 8,1 Milliarden Euro für zerebrovaskuläre Erkrankungen, wie Schlaganfälle, 6,2 Milliarden Euro für ischämische Herzerkrankungen, wie Herzinfarkte und 3,2 Milliarden Euro für Herzinsuffizienz<sup>12</sup>.) Die katheterbasierte renale Denervation ist eine schnelle (im Mittel: 38 Minuten) sichere und effektive Prozedur zur Blutdrucksenkung. Es ist zu erwarten, dass über die Verminderung von Organschäden Folgekosten durch ärztliche Behandlungen und Krankenhausaufenthalte erheblich verringert werden.

### **Kosten-Nutzen Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden**

Die Behandlung der echten resistenten Hypertonie mittels renaler Denervation ist aufgrund des erheblich geringeren medizinischen Aufwandes (keine Operation, kein Klinikaufenthalt, kein Gerät mit erforderlichen Nachkontrollen und weiteren operativen Eingriffen zum Batteriewechsel) mit deutlich niedrigeren Kosten verbunden als die Baroreflexaktivierung. Zudem entfallen nach der Intervention Kosten für eine nach Studienlage zu erwartende Reduktion der Medikamente.

### **Zielpopulation**

Patienten mit echter resistenter Hypertonie (Diagnose in spezialisierten Zentren), die zudem folgende Kriterien (entsprechend den Einschlusskriterien der HTN-2 Studie) erfüllen:

- Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 45$  ml/min/1,73
- Kein Typ-1 Diabetes mellitus
- Keine substanzielle stenotische Herzerkrankung
- Keine Schwangerschaft
- Geeignete Anatomie der Nierenarterien

### **Versorgungsaspekte**

In der HTN-2 Studie wurde der Blutdruck signifikant gesenkt. Dies erfolgte gleichmäßig, unabhängig von Alter, Geschlecht oder bestehendem Diabetes (p-Werte zwischen den Gruppen nicht signifikant). Die Auswahl der Patienten mit resistenter Hypertonie, denen durch die renale Denervation geholfen werden kann, sollte in Zusammenarbeit von Experten auf dem Gebiet der Hypertonie sowie der interventionellen Kardiologie und Angiologie erfolgen.

Die Diagnose „Resistente Hypertonie“ wird regelmäßig im kardiologisch und angiologisch spezialisierten ambulanten Bereich gestellt. Hier werden die Patienten, im Gegensatz zur Klinik, kontinuierlich über einen langen Zeitraum vor und nach der Intervention ärztlich beobachtet und betreut. Daher ist es aus medizinischen Gründen zur Qualitätssicherung und Nebenwirkungskontrolle geboten, auch die Prozedur selbst, in den entsprechenden ambulanten Spezialeinheiten durchzuführen, sofern hier die Möglichkeit der interventionellen Therapie besteht.

## Rahmenbedingungen

Die renale Denervation sollte in Zentren mit hoher Kompetenz in der Diagnostik und Behandlung der Hypertonie, insbesondere der resistenten Hypertonie, als auch in der perkutanen, endovaskulären Intervention, insbesondere der Nierenarterien, vorgenommen werden. Das minimal-invasive Verfahren eignet sich aufgrund seiner klar strukturierten Durchführbarkeit, der geringen Komplikationsrate und in genannten Zentren sicher beherrschbaren Ereignisse sowie einer kurzen Nachbeobachtungsphase, bevorzugt für die ambulante Versorgung der Patienten.

## Relevanz und Dringlichkeit

Mit der Renalen Denervation steht eine Methode von hoher Effektivität, Nachhaltigkeit und Sicherheit zur Behandlung der resistenten Hypertonie zur Verfügung. Diese Therapie sollte Patienten mit einer echten resistenten Hypertonie im Rahmen einer ambulanten Versorgung zur Verfügung gestellt werden.

Ein Krankenhausaufenthalt aus dem Anlass der renalen Denervation ist weder notwendig noch vorteilhafter für die Patienten. Vielfache Nachfragen von Seiten betroffener Patienten hinsichtlich der Durchführbarkeit der neuen Therapieform in spezialisierten Zentren sollten in naher Zukunft positiv beantwortet werden können. Auch in anderen Europäischen Ländern befindet sich das neue Therapieverfahren im Bewertungsprozess der zuständigen Ausschüsse (siehe: National Institut for Health and Clinical Excellence<sup>17</sup>).

## Referenzen

1. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9756):1903-9.
2. 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(9671):1275-81.
3. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 month. *Hypertension* 2011 (Epub ahead of print).
4. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2007;28:1462-1536.
5. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum HK et al. Renal Sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N engl J Med* 2009; 361 (9): 932-34.
6. Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA. Renal sympathetic nerve ablation: the new frontier in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 39-46.

7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-13.
8. Sarafides PA, Bakris GL. Resistant Hypertension, An Overview of Evaluation and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-57
9. World Health Organization. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Genf 2002.
10. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum HK et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension. *Hypertension*. 2009;54:1195-1201.
11. Evelyn KA, Singh MM, Chapman et al. Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. *Am J Med* 1960;28:188-221
12. Gesundheit in Deutschland aktuell 2009, *Robert Koch-Institut*, ISBN 978-3-89606-206-2
13. Kolominsky-Rabas PL et al. Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Projekt. *Stroke* 2006;37:1179-83
14. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft, Merkblatt, Hochdruck und cerebrale Durchblutungsstörungen. 2. Auflage 2000. Heidelberg. <http://www.paritaet.org/rr-liga/cereb.htm#epidem>
15. He J, Whelton PK. *Am Heart J* 1999;138 (Sept):211-219
16. Mahfoud F et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Circulation* 2011;123:1940-1946
17. National Institut for Health and Clinical Excellence (NHS)  
<http://guidance.nice.org.uk/IP/923>
18. Grimson KS et al. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension, *Annals of Surgery*, Oktober 1953; 532-547
19. Persell SD. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:00-00. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308
20. Doumas M et al. Benefits from Treatment and Control of Patients with Resistant Hypertension; *Int J Hypertens* 2010 Dez 22;2011:318549
21. Harington M et al. Results of treatment in malignant hypertension: a seven year experience in 94 cases. *J Am Med Ass* 1959;2(5158):969-80
22. Redon J. et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31(2):712-18



23. Freis E et al.: Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensiv Agents. Effects of treatment on morbidity and mortality in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115-129 mmHg. *J Am Med Ass* 1967;202:116-22
  24. Perry HM et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25(4):587-94
  25. Scherffers JM et al. Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1254-8
  26. Full Quality Assurance No. CE 526122
- 

Hamburg, den 11. Mai 2011