

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Aktueller Kurzkomentar:

SYMPPLICITY-3 – (K)eine

Überraschung?

Slany J

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2014; 18

(1), 18-21

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Aktueller Kurzkommmentar: SYMPPLICITY-3 – (K)eine Überraschung?

J. Slany

Am 9. Januar 2014 gab Medtronic in einer Presseaussendung bekannt, dass in der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie der primäre Endpunkt – die Senkung des Officeblutdrucks 6 Monate nach einer renalen Sympathikusdenervation (RSD) – verfehlt wurde. Dagegen erfüllte die Studie den primären Sicherheitsendpunkt, nämlich kein Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen [1]. Weitere Details sind derzeit noch nicht bekannt und sollen, sobald die Auswertung fertig ist, vorgestellt und publiziert werden.

SYMPPLICITY-HTN-3 ist eine verblindete Studie, in der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (TRH) zu einer RSD mit dem Medtronic Device oder einer Scheinprozedur im Verhältnis von 2 zu 1 randomisiert wurden [2]. Für die Patienten, die dem Scheineingriff zugeteilt wurden, bestand nach 6 Monaten die Option, die echte Intervention zu erhalten. Die Studie randomisierte 535 Patienten mit einem systolischen Ausgangsblutdruck von mindestens 160 mmHg und den üblichen Kriterien einer therapieresistenten Hypertonie in 87 US-Zentren.

Medtronic hat angekündigt, die Aufnahme von Patienten in die geplante SYMPPLICITY-HTN-4-Studie in den USA und in ähnliche Studien zwecks Marktzulassung in Japan und Indien bis auf Weiteres auszusetzen.

Die Enttäuschung der teilnehmenden Ärzte und besonders der deutschen Kollegen, die diese Prozedur inzwischen tausendfach durchgeführt haben, ist verständlich. Aber kommt der fehlende Effekt auf den Blutdruck wirklich überraschend? Auf den ersten Blick schon, haben doch bisherige Fallbeobachtungen und Register Drucksenkungen in der Größenordnung von 30 mmHg systolisch gezeigt. Vor allem aber

hat die bisher einzige randomisierte Studie zu dem Thema, SYMPPLICITY-HTN-2, an 106 Patienten, die einer RSD oder keiner Intervention (Kontrollen) unterzogen wurden, nach 6 Monaten einen Abfall des Blutdrucks um 33/11 mmHg in der aktiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ergeben [3]. Die Einschlusskriterien waren in SYMPPLICITY-HTN-2 und -3 die gleichen. Der wahrscheinlich entscheidende Unterschied zwischen den beiden Studien ist die Verblindung in SYMPPLICITY-3, die durch die Scheinprozedur bei 1/3 der Patienten erreicht wurde, gegenüber dem offenen Design (einschließlich Blutdruckbeurteilung!) in der älteren Studie.

Welche Ursachen bieten sich für die unterschiedlichen Ergebnisse an?

1. Ausgeprägter Weißkitteleffekt und nachfolgende *regression to the mean*
2. Die Erwartungshaltung von Interventionisten und Patienten
3. Ein limitierter Effekt der Denervation
4. Nicht erkannte Änderungen in der Einnahme der vorgeschriebenen Medikamente (Änderungen in der Adhärenz)

Patienten mit TRH stellen ein heterogenes Kollektiv mit komplexen Problemen dar.

Warum die bisherigen RSD-Studien mehrheitlich auf eine objektive Feststellung des Blutdruckverhaltens mittels ABDM oder zumindest Blutdruckmessung durch verblindete Studienassistenten verzichtet haben, bleibt ein Rätsel, zumal wenn man die Häufigkeit einer Pseudohypertonie bei diesem Patientengut bedenkt. In einer großen Datenbank aus Spanien hatte > 1/3 der Patienten, die nach üblichen Kriterien eine Therapieresistenz aufwiesen, normale Druckwerte in einem ABDM [4].

Tabelle 1: Studien mit Blutdruckbestimmung mittels ABDM 6 Monate nach RSD

Studie/Autor, Jahr [Ref]	n	ABDM vor Therapie (mmHg)	BD-Senkung nach 6 Mo (mmHg)
SYMPPLICITY-2, 2010 [3]	20	k. A.	11/7
Witkowski, 2011 [10]	10	140/82	6/k. A.
Hering, 2012 [11]	15	159/85	5/6
Zürn, 2012 [12]	11	149/k. A.	7/3, n. s.
Prochnau, 2012 [13]	20	k. A.	24/11
Elmula, 2013 [14]	6	Tag 152/95	(4/3), n. s.
Kaltenbach, 2013 [15]	20	147/79,5	11/7
Persu, 2013 [8]	109	Tag 161/95	6/3,5
Ott und Mahfoud, 2013 [16]	36	150/83	14/7
Mahfoud, 2013 [17]	303*	Tag 158/89,5	10/5
Ezzahti, 2014 [7]	17	Tag 155/99	n. s.

ABDM betrifft 24-Stunden-Werte, soweit nicht „Tag“ vermerkt; k. A.: keine Angabe; BD: Blutdruck

* 43 Patienten wurden ausgeschlossen, bei denen sich eine isolierte Officehypertonie herausgestellt hatte.

Die Rolle der Erwartungshaltung für die Ergebnisse der Blutdruckmessung ist nicht genau bekannt. Sie lässt sich allenfalls aus den viel stärkeren Blutdrucksenkungen erahnen, die regelmäßig bei Medikamentenstudien mit offenem im Vergleich zu verblindetem Design beschrieben werden, und aus den Unterschieden in der Blutdrucksenkung bei Officemessung verglichen zu den in ABDM gefundenen.

Die Medikamentenadhärenz von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie ist sehr schlecht; wie mehrfach durch toxikologische Analysen festgestellt nimmt bestenfalls die Hälfte der Patienten alle verordneten Medikamente ein [5].

Der Effekt der Denervation ist im Einzelfall unsicher, die Rate an Nonrespondern wurde mit etwa 20 % bei Officemessungen [6] und um die 50 % bei ABDM beschrieben [7, 8]. Zum einen er-

scheint es fraglich, ob der sympathischen Überaktivität in allen Fällen von TRH eine Bedeutung zukommt. Zum anderen ist es auch vorstellbar, dass die Energieabgabe bei der Denervation nicht immer ausreicht, um tatsächlich eine Ausschaltung der perirenaln Sympathikusfasern zu erreichen. Zu bedenken ist, dass nicht nur die Gefäßwand der Karotis, wie häufig in diesen Fällen, sondern auch die der Nierenarterien dicker sein könnte. Nicht alle Autoren haben nach der RSD eine Abnahme der sympathischen neuromuskulären Aktivität festgestellt [9], andere fanden keine Korrelation zwischen einer Abnahme der Neurohormone und Beeinflussung des Blutdrucks [7].

Beurteilt man die bisherigen Ergebnisse der RSD mittels ABDM (Tab. 1), so fällt die mit einer Ausnahme bescheidene Drucksenkung auf, wobei es sich durchwegs nur um Verlaufsuntersuchungen von intervenierten Patienten gehandelt hat, ohne Vergleiche mit Kontrollgruppen. Bemerkenswert erscheinen auch die teilweise großen Diskrepanzen zwischen Blutdrucksenkung bei Arztmessung und ABDM. Zürrn et al. z. B. fanden mit Arztmessung eine systolische Drucksenkung von 32 mmHg vs. einer nichtsignifikanten Abnahme von 7 mmHg im ABDM [12]. Bei den von Hering et al. beschriebenen Patienten nahm der systolische Officeblutdruck nach 6 Monaten um 29 von 174 auf 145 mmHg ab, während das systolische Tagesmittel im ABDM mit 160 mmHg völlig gleich blieb [11].

■ Ausblick

Was immer die endgültige Auswertung der SYMPLICITY-3-Studie an Details ergeben wird, 2 Fakten sind jetzt schon sicher: Neue Medikamente oder technische Verfahren müssen nicht nur in randomisierten prospektiven Studien an genügend großen und geeigneten Kollektiven geprüft werden, sondern vor allem mit verblindeter Auswertung. Außerdem ist für instrumentelle Techniken ein ähnlich rigores Zulassungsverfahren wie für neue Medikamente zu fordern. Sollte sich herausstellen, dass Subgruppen in SYMPLICITY-3 von der Prozedur profitiert haben, generiert dies eine neue Hypothese, die entsprechend zu prüfen sein wird. Bis zur entscheidenden Antwort, ob die renale Denervation imstande ist, kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit TRH zu reduzieren, ist es jedenfalls noch ein langer Weg. Vielleicht sollte man sich bis zur Klärung der offenen Fragen vermehrt an der rezent publizierten CORAL-Studie orientieren, in der zwar die Stentung von hochgradigen Nierenarterienstenosen keinen Vorteil gegenüber Kontrollen brachte, die Intensivierung der Medikation aber in beiden Gruppen den systolischen Blutdruck im Mittel < 140 mmHg senkte [18].

■ Interessenkonflikt

Der Artikel drückt die persönliche Meinung des Autors aus. Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Current Brief Comment: SYMPLICITY HTN-3: No Surprise?

J. Slany

On January 9, 2014, Medtronic announced that the SYMPLICITY HTN-3 study failed to meet the primary endpoint, the lowering of office blood pressure by means of renal sympathetic denervation (RSD), whereas it met the primary safety endpoint, concluding that the procedure has no safety concerns [1]. The details are still unknown and are expected to be presented at forthcoming scientific meetings.

SYMPLICITY HTN-3 is a prospective, blinded study on patients with treatment-resistant hypertension (TRH) randomized to renal sympathetic denervation with the Symplicity system or a sham procedure at the rate of 2:1 [2]. Patients with the sham procedure were offered to optionally undergo the real procedure after 6 months. The study enrolled 535 patients in 87 US centers with an initial systolic blood pressure of at least 160 mmHg who met the common criteria of treatment-resistant hypertension.

Medtronic has stated that for the time being it will suspend enrolment of patients in the SYMPLICITY HTN-4 study in the US and studies in India and Japan necessary for regulatory approval.

The disappointment of the participating physicians and especially of German colleagues who performed the procedure thousandfold is understandable. But is the missing effect on the blood pressure really a surprise? At first glance it is, given the host of seemingly excellent results of observational studies and registries and particularly the results of SYMPLICITY HTN-2, the only prospective, randomized, multicenter study on 106 patients who either underwent sympathetic denervation or served as controls. This study showed a fall in blood pressure of 33/11 mmHg 6 months after denervation compared to controls [3]. Entrance criteria were the same for SYMPLICITY 2 and 3. Probably the most crucial difference,

Table 1. Trials assessing blood pressure by means of ABPM 6 months after RSD

Trial/author, year [Ref]	n	ABPM before therapy (mmHg)	BP lowering after 6 months (mmHg)
SYMPPLICITY-2, 2010 [3]	20	n. a.	11/7
Witkowski, 2011 [10]	10	140/82	6/n. a.
Hering, 2012 [11]	15	159/85	5/6
Zürn, 2012 [12]	11	149/n. a.	7/3, n. s.
Prochnau, 2012 [13]	20	n. a.	24/11
Elmula, 2013 [14]	6	Daytime 152/95	(4/3), n. s.
Kaltenbach, 2013 [15]	20	147/79.5	11/7
Persu, 2013 [8]	109	Daytime 161/95	6/3.5
Ott and Mahfoud, 2013 [16]	36	150/83	14/7
Mahfoud, 2013 [17]	303*	Daytime 158/89.5	10/5
Ezzahti, 2014 [7]	17	Daytime 155/99	n. s.

ABDM covers a 24-hour-interval unless "daytime" is indicated; n. a.: not available; BP: blood pressure

* 43 patients were excluded in whom isolated office hypertension was diagnosed.

however, was the blinded design in SYMPPLICITY 3, enabled by the sham procedure for controls versus the open design in SYMPPLICITY 2 including office blood pressure taking.

What are the possible explanations for such varying results?

1. A frequent and marked white-coat effect with regression to the mean at follow-up
2. Expectations of investigators and patients
3. A limited effect of renal denervation
4. Unperceived changes in drug adherence

Patients with TRH make up a heterogeneous group posing complex problems.

It remains an unsolved mystery why the vast majority of studies so far have waived objectification of blood pressure measurement by ABPM or at least by blinding the persons taking the blood pressure, especially when it comes to considering the high rate of pseudohypertension in subjects with treatment-resistant hypertension. In a large Spanish database, more than 1/3 of patients fulfilling the usual criteria of treatment resistance had normal blood pressure when ABPM was applied [4].

The impact of expectation on blood pressure is not well-explored. It may be guessed by the far larger decline of blood pressure generally described in non-blinded compared to blinded drug trials and by differences in office measurement compared to ABPM.

Drug adherence of patients with treatment-resistant hypertension is known to be very poor with no more than half of the subjects taking all their medications, as recently proved by toxicological analyses [5].

The effect of renal artery denervation on blood pressure in individuals is uncertain. The rate of non-responders is estimated to be about 20 % when determined by office measurements [6] and roughly 50 % when judged by ABPM [7, 8]. It is quite questionable if sympathetic overactivity is an important feature in all cases of TRH. Moreover, it is conceivable that the

energy delivered in the renal artery may not be sufficient in every case, particularly when the wall of this vessel might be thickened similar to the common thickening of the carotid artery in patients with TRH. Not all authors have been able to demonstrate a reduction in sympathetic muscle nerve activity after denervation [9] and others have failed to find a correlation between the level of neurohormones and a fall in blood pressure [7].

When assessed by ABPM, decline in blood pressure following RSD appears modest in most studies published so far despite all of them being just follow-up observations lacking a control group (Table 1). Noteworthy are the large discrepancies between the extent of blood pressure lowering determined by office measurement compared to ABPM in several studies. Zuern et al, for instance, found a decrease in systolic pressure of 32 mmHg when measured in the office whereas on ABPM the decline was an insignificant 7 mmHg

[12]. In the subjects described by Hering et al, the systolic blood pressure taken in the office decreased by 29 mmHg from 174 to 145 mmHg at 6 months while the mean systolic daytime pressure in ABPM remained completely unchanged at 160 mmHg [11].

■ Outlook

Whatever the final results of SYMPPLICITY HTN-3 will show, 2 facts have emerged from the current situation. New drugs or technical devices do have to be investigated not only in prospective randomized trials of sufficient statistical power but particularly by means of blinded evaluation. Furthermore, new devices should undergo the same rigorous examinations before regulatory approval that are mandatory for new drugs. If the definite evaluation of SYMPPLICITY 3 finds a subgroup in which blood pressure was lowered this would generate a new hypothesis which has to be proven in further trials. Anyway, a long period lies ahead of RSD until a benefit in reducing cardiovascular events in patients with TRH may be proven. In the meanwhile, the CORAL study might serve as a guide [18]. In this large randomized study, stenting of high-grade renal stenoses did not confer any benefit over conservative treatment but intensifying medical treatment was successful in lowering mean systolic blood pressure < 140 mmHg in both groups [18].

■ Conflict of Interest

The article contains the author's personal opinion. Conflicts of interest are denied.

Literatur / References:

1. SYMPPLICITY HTN U.S. trial program. <http://www.medtronic.com/symplifybptrial/>
2. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the

SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol* 2012; 35: 528–35.

3. 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.

4. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
5. Strauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the anti-hypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 2455–61.
6. Weber T, Zweiker R, Watschinger B, et al. Klinischer Einsatz der interventionellen renalen Sympathikusdenervierung: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie 2013. *J Hypertonie* 2013; 17 (3): 110–6.
7. Ezzahri M, Moelker A, Friesema ECH, et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 135–41.
8. Persu A, Jin Y, Azizi M, et al.; on behalf of the European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOReD). Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 150–6.
9. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* 2012; 60: 1485–90.
10. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559–65.
11. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250–7.
12. Zuern CS, Rizas KD, Eick C, et al. Effects of renal sympathetic denervation on 24-hour blood pressure variability. *Front Physiol* 2012; 3: 134.
13. Prochnau D, Figulla HR, Surber R. Efficacy of renal denervation with a standard EP catheter in the 24-h ambulatory blood pressure monitoring-long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2012; 157: 447–8.
14. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2013; 62: 526–32.
15. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, et al. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: 335–9.
16. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Renal denervation in treatment resistant hypertension; NCT01687725. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1880–6.
17. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2013; 128: 132–40.
18. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al.; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.

Korrespondenzadresse / Correspondence to:*Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Slany**A-1090 Wien**Mariannengasse 21**E-Mail: joerg@slany.org*

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)