

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

## **Renale Sympathikusdenervierung 2014 in Österreich: Update der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**

Weber T, Zweiker R

Koppelstätter C, Lambert T

Brussee H, Eber B, Auer J

Brandt MC, Hoppe U, Hohenstein K

Horn S, Wenzel RR, Watschinger B

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2014; 18*

*(2), 54-60*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**



Österreichische Gesellschaft für  
**Hypertensiologie**  
[www.hochdruckliga.at](http://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.

# Renale Sympathikusdenervierung 2014 in Österreich: Update der Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie

T. Weber<sup>1</sup>, R. Zweiker<sup>2</sup>, C. Koppelstätter<sup>3</sup>, T. Lambert<sup>4</sup>, H. Brussee<sup>2</sup>, B. Eber<sup>1</sup>, J. Auer<sup>5</sup>, M. C. Brandt<sup>6</sup>, U. Hoppe<sup>6</sup>, K. Hohenstein<sup>7</sup>, S. Horn<sup>8</sup>, R. R. Wenzel<sup>9</sup>, B. Watschinger<sup>7</sup>

**Kurzfassung:** Wenn eine ausreichende Blutdrucksenkung nicht gelingt, ist die kurz- und mittelfristige kardiovaskuläre Prognose bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (ungenügende Blutdruckkontrolle unter  $\geq 3$  ausreichend dosierten Antihypertensiva), insbesondere aber bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie (ungenügende Blutdruckkontrolle unter  $\geq 5$  ausreichend dosierten Antihypertensiva) schlecht.

Die renale Sympathikusdenervierung (RSD) ist ein interventionelles Verfahren, bei dem Energie (Radiofrequenzenergie oder Ultraschall) im Lumen der Nierenarterien abgegeben wird, um die in der Adventitia verlaufenden Fasern des Sympathikus zu veröden.

Vermutlich über eine Senkung des Sympathikotonus können bei einem Großteil therapieresistenter Patienten ausgeprägte Senkungen des Office-Blutdrucks beobachtet werden (Daten aus den initialen, teils unkontrollierten Studien und aus unterschiedlichen Registern). Eine kleine randomisierte Studie zeigte eine geringere, aber klinisch relevante Senkung des 24-Stunden-Blutdrucks.

Eine neue, doppelblinde, kontrollierte Studie (Sham-Behandlung in der Kontrollgruppe) zeigte 6 Monate nach RSD einen im Vergleich zu den Vorstudien geringeren Abfall von Office- und 24-Stunden-Blutdruck, wobei sich der Blutdruckabfall in der gesamten Interventionsgruppe (im Gegensatz zur Subgruppe der Kaukasier) nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. Die Intervention führte zu keinen relevanten Nebenwirkungen.

Die RSD-Richtliniengruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie empfiehlt, in Abänderung und Ergänzung zu den im Jahr 2012 publizierten Richtlinien für die Durchführung einer RSD derzeit folgendes Vorgehen: Aufgrund des hohen Risikos einer mit  $\geq 5$  Medikamenten nicht kontrollierbaren Hypertonie (therapierefraktäre Hypertonie) kann eine RSD bei ausgewählten Patienten dieser Gruppe mit dem Patienten diskutiert und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Voraussetzung sind ein 24-Stunden-Blutdruck-Mittelwert  $> 145/90$  mmHg und die Berücksichtigung der im Artikel erwähnten zusätzlichen Voraussetzungen.

**Schlüsselwörter:** Therapieresistente Hypertonie, therapierefraktäre Hypertonie, renale Sympathikusdenervierung

**Abstract: Renal Sympathetic Denervation in Austria 2014: Update of the Recommendations of the Austrian Society of Hypertension.** If elevated blood pressure cannot be controlled, short- and mid-term cardiovascular prognoses are poor in patients with resistant hypertension (blood pressure uncontrolled with  $\geq 3$  antihypertensive, adequately dosed drugs), but in particular in patients with refractory hypertension (blood pressure uncontrolled with  $\geq 5$  antihypertensive drugs in adequate dose).

Renal sympathetic denervation (RSD) is a novel interventional technique to deliver radiofrequency or ultrasound energy into the lumen of the renal arteries to ablate sympathetic fibers located in the adventitia of the vessel.

Presumably mediated by a reduction in sympathetic tone, pronounced reductions in office blood pressure could be observed following RSD in the initial, uncontrolled, clinical trials, in one small randomized trial, and in registries. A small randomized trial showed a smaller, but clinically relevant reduction in 24-hour blood pressure.

A new randomized, double-blind, controlled trial (sham treatment in the control group) showed a lower reduction in office and 24-hour blood pressure at 6 months following RSD, as compared to previous studies, with no significant differences in blood pressure reduction between the RSD group and the sham group in the overall study population (but with a significant difference favoring RSD in caucasian patients). In this trial, RSD was free of relevant side effects at 6 months.

The present position paper of the Austrian Society of Hypertension's working group on RSD recommends the following considerations with respect to RSD, amending previous statements of the Society: due to the high risk of refractory hypertension (uncontrolled blood pressure with  $\geq 5$  drugs), RSD can be discussed for selected patients of this group and performed, following careful cost-benefit analysis. *Conditio sine qua non* is a 24-hour mean blood pressure  $> 145/90$  mmHg and consideration of the requirements as outlined in this article. **J Hypertonie 2014; 18 (2): 54–60.**

**Key words:** resistant hypertension, refractory hypertension, renal sympathetic denervation

## ■ Präambel

Die vorliegenden Empfehlungen sollen behandelnden Ärzten Unterstützung für den möglichen Einsatz der renalen Sympathikusdenervierung in der Therapie hypertensiver Patienten bieten. Sie sind allgemeiner Natur und richten sich explizit an Ärzte, da diese aufgrund ihrer medizinischen Ausbildung in der Lage sind, individuell sinnvolle und notwendige Ab-

weichungen von den Empfehlungen einzuschätzen und vorzunehmen, wenn diese aufgrund einer speziellen Situation (z. B. Unverträglichkeiten für multiple Antihypertensiva) erforderlich sind. Jeder Arzt, der sich auf die Empfehlungen bezieht, ist dafür verantwortlich, die Sinnhaftigkeit, Anwendbarkeit sowie deren Umsetzung im jeweiligen Einzelfall zu überprüfen. Die Empfehlungen richten sich primär nicht an andere Berufsgruppen und sind in ihrer Art daher nicht ohne weiteres bzw. ohne vorherige Diskussion als Grundlage für Entscheidungen anderer Fachgruppen, z. B. administrativer oder regulatorischer Institutionen, geeignet.

Eingelangt am 12. Mai 2014; angenommen am 14. Mai 2014

Aus der <sup>1</sup>Kardiologischen Abteilung, Klinikum Wels-Grieskirchen; <sup>2</sup>Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; dem <sup>3</sup>Rehabilitationszentrum Münster; der <sup>4</sup>Kardiologischen Abteilung, Allgemeines Krankenhaus Linz; <sup>5</sup>Kardiologischen Abteilung, Krankenhaus Braunau; <sup>6</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin II, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg; <sup>7</sup>Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; <sup>8</sup>Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; <sup>9</sup>Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Zell am See

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. med. Thomas Weber, II. Interne Abteilung/Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: thomas.weber@klinikum-wegr.at

## ■ Therapieresistente und therapierefraktäre Hypertonie

### Therapieresistente Hypertonie

Die therapieresistente Hypertonie wird als Nichterreichen der Blutdruckzielwerte trotz Therapie mit zumindest 3 sinnvoll kombinierten antihypertensiven Medikamenten in maximal

tolerierter Dosis und unter Einschluss eines Diuretikums definiert. Die Prävalenz der resistenten Hypertonie dürfte 5–10 % aller Hypertoniker betragen [1]. In selektierten Studienkohorten, z. B. in der INVEST-Studie (KHK-Patienten), kann die Prävalenz bis zu 38 % betragen [2]. Patienten mit nicht kontrollierter Hypertonie weisen ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf [2, 3].

Zur Bestätigung der Therapieresistenz ist zwingend ein 24-Stunden-Blutdruckmonitoring zum Ausschluss einer Weißkittelhypertonie erforderlich.

### Therapierefraktäre Hypertonie

Rezente wurde von der Gruppe von Calhoun der Begriff „therapierefraktäre Hypertonie“ geprägt [4]: Ausgegangen ist man von Patienten, bei denen eine Blutdruckkontrolle trotz maximaler Therapie und  $\geq 3$  Visiten an einer Hypertonieklinik über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nicht möglich war. Insgesamt waren etwa 10 % der als „therapieresistent“ zugewiesenen Patienten betroffen. Die Patienten wiesen eine höhere Rate an manifesten kardiovaskulären Erkrankungen (früherer Schlaganfall, Herzinsuffizienz) auf. Sie nahmen im Durchschnitt 6 verschiedene Antihypertensiva ein und wiesen ein schlechteres Ansprechen auf Aldosteronantagonisten im Vergleich zu den erfolgreich behandelten resistenten Hypertonikern auf (Blutdrucksenkung 13/7 mmHg vs. 24/9 mmHg). Das Attribut „therapierefraktär“ definierte dann Calhoun als Nichterreichen der Blutdruckzielwerte unter  $\geq 5$  Antihypertensiva [5]. Die Prävalenz der refraktären Hypertonie betrug in einer großen Populationsstudie [5] 0,5 % der antihypertensiv behandelten Patienten, 3,6 % der Patienten mit resistenter Hypertonie und 41,7 % der Patienten, die  $\geq 5$  Antihypertensiva einnahmen. Bei den Patienten mit refraktärer Hypertonie traten Diabetes mellitus sowie Organschäden häufiger auf. Das 10-Jahres-Risiko für KHK und Schlaganfall (Framingham-Modell) war im Vergleich zur Gesamtgruppe der Hypertoniker etwa doppelt so hoch (17,5 und 20,8 % vs. 7,9 und 9,5 %) [5]. In einem großen Atherosklerose-Register (REACH, > 53.000 Patienten) betrug die Prävalenz der resistenten Hypertonie 12,7 % und die der refraktären Hypertonie (unter Anwendung obiger Definition) 1,9 %. Patienten mit refraktärer Hypertonie hatten ein absolutes Risiko von 21,3 %, innerhalb von 4 Jahren ein schweres kardiovaskuläres Ereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) zu erleiden [6].

### ■ Bedeutung von Aldosteronantagonisten

Die Verordnung von Aldosteronantagonisten kann in vielen Fällen zu einer signifikanten Blutdrucksenkung führen. In der ASPIRANT-Studie [7] wurde die Gabe von 25 mg Spironolacton mit Placebo verglichen (117 Patienten mit resistenter Hypertonie wurden doppelblind zu 25 mg Spironolacton oder Placebo randomisiert. Daten von 55 bzw. 56 Patienten wurden ausgewertet). Die Blutdrucksenkung betrug in der Spironolacton-Gruppe nach 8 Wochen 14,6/6,6 mmHg (Office-Blutdruck [BD]) bzw. 13,8/4,2 mmHg (24-h-BD), in der Placebo-Gruppe 8,1/4,1 mmHg (Office-BD) bzw. 4,0/3,2 mmHg (24-h-BD), die Unterschiede somit beim Office-BD 6,5/2,5 mmHg und beim 24-h-BD 9,8/1,0 mmHg.

### ■ Bedeutung der Therapieadhärenz (Adherence)

Eine bessere Adhärenz ist mit einer besseren Prognose vergesellschaftet [8]. Allerdings beginnen laut rezenter Übersichtsartikel [9, 10] bis zu 10 % der Patienten erst gar nicht damit, die verordneten Antihypertensiva einzunehmen, 8–30 % beenden die Therapie im ersten Monat, 50 % im ersten Jahr [10]. Lebensstilmaßnahmen werden oft nur kurzfristig durchgeführt.

Eine mangelnde Adhärenz ist oft schwer einschätzbar bzw. nachzuweisen [11]. Objektive Methoden zur Überprüfung sind im klinischen Alltag kaum einsetzbar. Die simple Befragung des Patienten ist nicht immer verlässlich. Andere Methoden wie Fragebögen oder das Zählen von übriggebliebenen Blistern oder Tabletten sind leicht manipulierbar und oft wenig glaubwürdig [10]. Eine Überprüfung der Adhärenz ist grundsätzlich mittels elektronischer Medikamentenboxen, die die Medikamenteneinnahme registrieren (*medication event monitoring system* [MEMS]), mittels (komplexer) Fragebögen sowie Verknüpfung mit Daten zur Tablettenabgabe in Apotheken oder auch mittels Blut- bzw. Harnanalysen zum Nachweis der Antihypertensiva bzw. ihrer Metabolite (*therapeutic drug monitoring*) möglich.

In einer Studie [12], in der alle Patienten initial eine komplette Medikamenteneinnahme berichteten, zeigten 22 % der Patienten eine partielle Nichtadhärenz (zumindest 1 Medikament nicht nachweisbar) und 32 % der Patienten eine komplette Nichtadhärenz (kein Medikament nachweisbar). Als Gründe der Nichtadhärenz wurden auf gezieltes Befragen Gedächtnisprobleme, Erschöpfungszustände und Medikamentenkosten angegeben. Nach Diskussion der Gründe mit den Patienten fand sich bei der nächsten Visite bei 16 Patienten mit initialer Nichtadhärenz eine BD-Reduktion von 46/26 mmHg. In einer weiteren Studie [13] fand sich bei 53 % der Patienten (40/76) mit resistenter primärer Hypertonie eine Nichtadhärenz (30 % komplett, 70 % partiell), wobei keine Unterschiede bezüglich der Antihypertensivaklassen bestanden.

Mögliche Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz sind 1× tägliche Dosierungen, Verwendung langwirksamer Antihypertensiva und Fixkombinationen. Ausreichende Erklärungen über die Notwendigkeit, die Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen der Antihypertensiva sind erforderlich.

Im Rahmen der Abklärung vor einer möglichen RSD führen manche Zentren zum Ausschluss eines Therapieversagens aufgrund von Nichtadhärenz eine 24-h-BD-Messung nach beobachteter Medikamenteneinnahme durch. Dies ist eine einfach durchführbare Maßnahme zur Abschätzung der prinzipiellen Wirksamkeit der verordneten Antihypertensiva.

### ■ Renale Sympathikusdenervierung: Blutdruckeffekte

Hintergrund des Konzepts der Sympathikusbeeinflussung ist, dass ein erhöhter Sympathikotonus in zahlreichen Studien mit diversen Ausprägungen der arteriellen Hypertonie in Zusammenhang gebracht werden konnte [14]. In den ersten Jahr-

**Tabelle 1:** Patientenbezogene Faktoren, die eine renale Sympathikusdenervierung rechtfertigen können

Erhöhte Blutdruckwerte im ambulanten Blutdruckmonitoring 24-Stunden-Durchschnitt > 145/90 mmHg
Optimierte medikamentöse Therapie zumindest über 3 Monate ≥ 5 synergistisch wirkende Antihypertensiva in maximal verträglicher Dosierung inklusive Therapie/Versuch mit Spironolacton
Evaluierung hinsichtlich Adhärenz
Ausschluss einer Pseudoresistenz
Ausschluss einer behandelbaren sekundären Hypertonie
Optimierte Komedikation
Optimierte Lebensstilfaktoren
Hohes kurz- oder mittelfristiges kardiovaskuläres Risiko
GFR > 45 ml/Min.
Geeignete Anatomie der Nierenarterien
Alter > 18 und < 85 Jahre

zehnten des 20. Jahrhunderts, als keine wirksame und verträgliche medikamentöse Therapie zur Verfügung stand, stellte die chirurgische Sympathektomie in ausgewählten Patienten eine erfolgreiche Therapiemöglichkeit zur Blutdrucksenkung dar [15]. Die renale Sympathikusdenervierung (RSD) ist ein interventionelles Verfahren, bei dem Energie (Radiofrequenzenergie oder Ultraschall) im Lumen der Nierenarterien abgegeben wird, um die in der Adventitia verlaufenden Fasern des Sympathikus zu veröden [16].

### ■ Ausmaß der Blutdrucksenkung (Office-Messung) nach RSD in unkontrollierten Studien/Registern

In ersten unkontrollierten Studien mit relativ kleinen Fallzahlen zeigte sich bei Patienten mit resistenter Hypertonie (nach obiger Definition eigentlich bei Patienten mit refraktärer Hypertonie) eine Senkung des Office-BD 6 Monate nach der Intervention von meist > 25/10 mmHg [17–20]. Die Office-BD-Senkung blieb auch nach 3 Jahren erhalten (–32/–14 mmHg) [21]. In einer rezenten Auswertung eines globalen Registers mit knapp 1000 Patienten beträgt die Senkung des systolischen Office-BD 6 Monate nach dem Eingriff 11,9 mmHg [22]. Der wichtigste Prädiktor für eine Senkung des BD ist die Höhe des Ausgangsblutdrucks vor der RSD. Während Patienten mit einem Ausgangs-Office-systolischen Blutdruck (SBD) < 140 mmHg nach 6 Monaten einen Blutdruckanstieg von 14,2 mmHg aufwiesen, sank der Office-SBD bei Patienten mit Ausgangs-Office-SBD-Werten zwischen 140 und 159 mmHg um 4,6 mmHg und bei Ausgangswerten von ≥ 160 mmHg um 21,4 mmHg.

In einer Metaanalyse der unkontrollierten Studien lag die Senkung des Office-BDs nach 6 Monaten bei 25/10 mmHg [23].

### ■ Ausmaß der Blutdrucksenkung (24-h-Messung) nach RSD in unkontrollierten Studien/Registern

Um einen möglichen Weißkitteffekt zu untersuchen, wurden etwa 350 Patienten evaluiert. Sechs Monate nach der Interven-

tion betrug die Reduktion des 24-h-BD bei *true resistant hypertensives* (Office-BD und 24-h-BD erhöht) 10,2/4,9 mmHg. Bei *pseudo-resistant hypertensives* (Office-BD erhöht, 24-h-BD normal) blieb der 24-h-BD praktisch unverändert [24].

Die Senkung des 24-h-BD nach RSD ist deutlich geringer ausgeprägt als die Senkung des Office-BD (Tab. 1). Sie beträgt meist 5–10 mmHg (systolischer BD).

### ■ Ausmaß der Blutdrucksenkung (Office- und 24-h-Messung) nach RSD in randomisierten Studien

In einer randomisierten, kontrollierten nichtverblindeten Studie (SYMPPLICITY HTN-2) [25] betrug die Senkung des Office-BD nach 6 Monaten 32/12 mmHg in der RSD-Gruppe, während der BD in der Kontrollgruppe unverändert blieb (+1/0 mmHg). In einer Untergruppe (n = 45) wurden 24-h-BD-Messungen durchgeführt, die BD-Senkung betrug 11/7 mmHg in der RSD-Gruppe und 3/1 mmHg in der Kontrollgruppe.

Vor Kurzem wurde mit SYMPPLICITY HTN-3 die erste, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie zur Sympathikusdenervierung publiziert [26]. Sowohl die Patienten als auch die nachbetreuenden Ärzte wurden hinsichtlich der Behandlungsmodalität (RSD bzw. Nierenangiographie als Sham-Prozedur unter Analgosedierung) im Unklaren gelassen. Die Screeningphase vor Randomisierung betrug 2 Wochen und die Patienten wurden von den nachbetreuenden Ärzten weiterbehandelt. Trotz der strikten Empfehlung im Protokoll, die antihypertensive Medikation in den ersten 6 Monaten nach dem Eingriff nicht zu ändern, wurden Änderungen in 38 % der RSD-Gruppe und 40 % der Sham-Gruppe vorgenommen. Mehr als die Hälfte der Interventionisten hatte nur geringe Erfahrung (≤ 2 Interventionen) mit dem Kathetersystem.

Bei den 364 Patienten der RSD-Gruppe kam es nach 6 Monaten zu einer Absenkung des Office-BD um 14/7 mmHg und des 24-h-BD um 7/4 mmHg, bei den 171 Patienten der Sham-Gruppe um 12/5 mmHg (Office-BD) und 5/3 mmHg (24-h-BD). Die BD-Unterschiede zum Ausgangs-BD waren signifikant, die Unterschiede zwischen den Gruppen allerdings nicht.

Afroamerikaner in der RSD-Gruppe (Subgruppenanalyse) hatten nach 6 Monaten einen höheren BD (Office-SBD) als in der Sham-Gruppe. Die übrigen Studienteilnehmer (überwiegend Kaukasier) zeigten eine statistisch signifikant stärkere Senkung des Office-SBD in der RSD-Gruppe (Unterschied 6,6 mmHg).

Die Senkung des Office-SBD in der RSD-Gruppe und in der Sham-Gruppe war stark vom Ausgangs-BD abhängig. In der RSD-Gruppe sank der SBD um 6,6, 13,8 und 25,7 mmHg bei einem Ausgangs-SBD von < 170, 170–184 bzw. > 184 mmHg.

In der RSD-Gruppe konnte signifikant häufiger eine Senkung des Office-SBD und Office-diastolischen Blutdrucks (DBD); um zumindest 10 mmHg) beobachtet werden (58,3 vs. 48,5 und 37,7 vs. 28,4 %; p = 0,02 für beide Vergleiche).



**Tabelle 2:** Blutdruckeffekte nach renaler Sympathikusdenervierung in ausgewählten Studien

Studie/Autor [Ref]	Journal/Kongress	Jahr	n	Design	Alter	Office-BD initial	24-h-BD initial	Δ Office-BD nach 6 Monaten	Δ 24-h-BD nach 6 Monaten
SYMPPLICITY HTN-1 [17]	<i>Lancet</i>	2009	45	U	58	177/101	–	–22/–11	–
SYMPPLICITY HTN-1 [21]	<i>Lancet</i>	2014	88	U	57	175/88 (?)	–	–26/–11	–
SYMPPLICITY HTN-2 [25]	<i>Lancet</i>	2010	52	R	58	178/97	–	–32/–12	–
			20					–	–11/–7
			25					–	–3/–1
GSR [37]	ESC 2013	2013	1158	Reg	60	164/89	–	–	–
						≥ 140	–	–15/–6	–9/–5
						≥ 160	–	–19/–8	–10/–5
						≥ 180	–	–29/–17	–13/–9
EnligHTN I [19]	<i>Eur Heart J</i>	2013	46	U	60	176/96	150/83	–26/–10	–10/–6
Persu [28]	<i>J Hum Hyper</i>	2014	109	U (10 Zentren)	58	174/98	157/91	–18/–7	–6/–3
Ezzahti [38]	<i>J Hypertens</i>	2014	17	U	51	165/102	152/94	–6/–3	–3/–1
Völz [39]	<i>Blood Press</i>	2014	14	U	–	169/96	158/88	–17/–9	–6/–3
Zuern [40]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2013	50	U	60	174/95	157/89	–	–8/–4
Ott [27]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2013	54	U	64	151/83	149/81	–13/–7	–14/–7
Davis [23]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2013	249	MA/U	–	–	–	–25/–10	–
Mahfoud [24]	<i>Circulation</i>	2013	303	U	63	172/92	154/86	–	–10/–5
			true res						
			43 pseudo-res	U	63	161/87	121/74	–	+1/0
Brinkmann [41]	<i>Hypertension</i>	2012	12	U	62	157/85	–	0/0	–
Brandt [32]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2012	110	U	64	181/91	–	–29/–7	–
Lambert [42]	<i>Clin Cardiol</i>	2014	81	U	–	170/88	144/86	–16/–5	–4/–2
SYMPPLICITY HTN-3 [26]	<i>N Engl J Med</i>	2014	364	RDB	58	180/96	159/88	–14/–7	–7/–4
			RSD						
						< 170	–	–7	–
						170–184	–	–14	–
						> 184	–	–26	–
			171		56	180/99	160/91	–12/–5	–5/–3
			Sham						

U: unkontrollierte Studie; R: randomisierte Studie; RDB: randomisierte doppelblinde Studie; Reg: Register; MA: Metaanalyse; true res: truly resistant; pseudo-res: pseudoresistance; GSR: Global SYMPPLICITY Register

Nur eine Studie zeigte eine relevante BD-Senkung nach RSD bei Patienten mit milder bis mittelschwerer Hypertonie (Office-BD 140/90–160/100). Interessanterweise waren in dieser Untersuchung die 24-h-BD Werte (149/81 mmHg) gleich hoch wie der Office-BD [27].

### ■ Sind die Blutdruckeffekte durch RSD einheitlich?

Zu beachten ist, dass die BD-Senkung nach RSD ganz unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Die angegebenen Mittelwerte können hier leicht einen falschen Eindruck erwecken. Studien, in denen die BD-Verläufe der einzelnen Patienten aufgeschlüsselt sind, bilden die Realität viel besser ab [28]. Man kann dieses sehr unterschiedliche Ansprechen natürlich auch aus den Standardabweichungen ablesen (da das BD-Ansprechen im Wesentlichen normalverteilt ist): So lag die BD-Senkung (Office-SBD) in der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie in der RSD-Gruppe im Mittel bei 14 mmHg. Die Standardabweichung betrug 24 mmHg. Das bedeutet, dass ⅓ aller Patienten

zwischen einer BD-Steigerung um 10 mmHg und einer BD-Senkung um 38 mmHg lagen. Die Streuungen im 24-h-BD sind geringer, hier lagen ⅓ der Patienten in der RSD-Gruppe zwischen einer BD-Zunahme (24-h-SBD) von 8 mmHg und einer BD-Senkung von 22 mmHg. Man könnte also von Patienten mit fehlendem Ansprechen, solchen mit durchschnittlichem Ansprechen und solchen mit überdurchschnittlichem Ansprechen ausgehen. Diese Streuung der BD-Verläufe ist auch in Medikamenten- oder Placebogruppen randomisierter Studien [7] oder eben in der Sham-Gruppe der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie anzutreffen.

### ■ Auswahl der Patienten zur renalen Sympathikusdenervierung

Bereits in den initialen Untersuchungen zur RSD wurde ein großer Teil jener Patienten (44 %), bei welchen eine RSD in Betracht gezogen wurde, nicht in die Studien eingeschlossen [25]. Die Gründe waren vorwiegend zu niedriger BD bei der wiederholten Messung sowie ungeeignete Anatomie der

**Tabelle 3:** Akutkomplikationen der renalen Sympathikusdenervierung

Studie/Autor	Journal/Kongress	Jahr	n	Komplikation
SYMPPLICITY HTN-1 [21]	<i>Lancet</i>	2014	153	1 Dissektion 3 Leistenhämatome
GSR [37]	ESC 2013	2013	1158	1 Dissektion 4 Pseudoaneurysmen 4 Kreatininanstiege 1 <i>end-stage renal disease (unrelated)</i>
SYMPPLICITY HTN-2 [43]	<i>Circulation</i>	2012	46	1 Dissektion 1 Pseudoaneurysma
Ott [27]	<i>J Am Coll Cardiol</i>	2013	54	0 Akutkomplikationen
Persu [28]	<i>J Hum Hypertens</i>	2013	109	8 Leistenhämatome 1 transiente Verschlechterung der Nierenfunktion
EnligHTN I [19]	<i>Eur Heart J</i>	2013	46	0 Dissektion 8 Leistenhämatome 0 Kreatininanstieg > 50 %
SYMPPLICITY HTN-3 [26]	<i>N Engl J Med</i>	2014	364 (RSD)	0 terminale Niereninsuffizienz 5 Anstieg Serum-Kreatinin > 50 % 1 Embolie mit Endorganschaden 1 vaskuläre Komplikation 0 Nierenarterien-dissektion mit Intervention

Nierenarterien. In der rezenten Doppelblindstudie [26] wurden von 1441 primär untersuchten Patienten 880 nicht randomisiert. Die Hauptursachen waren wiederum zu niedrige BD-Werte bei wiederholter Messung sowie Weißkittelhochdruck, ein unzureichendes medikamentöses Regime bzw. eine zu schlechte Nierenfunktion.

Auch in retrospektiven Analysen von Hypertoniezentren betrug der Anteil an Patienten, die für eine RSD infrage kamen, nur 0,8 % [29] bzw. 1,2 % [30] aller Hypertoniker. Bei vorselektierten Patienten, die zur RSD an ein Zentrum zugewiesen waren, kam nur 1/3 [31] für den Eingriff in Betracht. Die Ausschlussgründe waren ähnlich jenen, die in kontrollierten Studien beobachtet wurden (d. h. zu niedriger BD bei Zweitmessung, Weißkittelhochdruck, sekundäre Hypertonie, verbleibende medikamentöse Optionen und Zurückziehen der Patienteneinwilligung).

■ **Effekte der renalen Sympathikusdenervierung auf Organschäden und klinische Endpunkte**

In nichtrandomisierten Studien und Fallserien wurden günstige Effekte der RSD auf Linksherzhypertrophie [32, 33], diastolische Herzfunktion [32, 33], Gefäßsteifigkeit und Pulswellenreflexionen [34, 35] sowie auf die Inzidenz an Patienten mit Albuminurie [36] nachgewiesen. Studien zu klinischen Endpunkten liegen derzeit nicht vor.

■ **Akutkomplikationen und mögliche negative Spätfolgen der renalen Sympathikusdenervierung**

Sowohl in den Studien- als auch in den Registerdaten zeigte sich ein geringes Maß an Nebenwirkungen (Tab. 2, 3). In der doppelblind-randomisierten Studie lag die Nebenwirkungsrate

nicht signifikant über dem Niveau der Sham-Intervention [26]. Im Rahmen der Intervention kam es sehr selten zu Dissektionen am Nierenarterienostium, die eine Stentimplantation erforderten. Einzelne Fallberichte beschreiben das Auftreten von Nierenarterienstenosen im Langzeitverlauf (nach derzeitigem Wissensstand < 1 %), die bis dato ebenfalls komplikationslos mittels Katheterintervention behandelt werden konnten [44] und die meist [45], aber nicht immer [persönliche Mitteilung Chr. Koppelstätter] mit einem erneuten BD-Anstieg assoziiert sind. Die Nierenfunktion scheint innerhalb der ersten 6 Monate [26] und auch im Langzeitverlauf stabil zu bleiben [21].

■ **Bewertung der Studienlage und Empfehlungen zur renalen Sympathikusdenervierung bei therapierefraktärer Hypertonie**

1. Die therapierefraktäre Hypertonie (fehlendes Erreichen der BD-Zielwerte unter zumindest 5 sinnvoll kombinierten Antihypertensiva in maximal verträglicher Dosierung) ist ein ernstes Krankheitsbild, bei dem eine BD-Senkung bzw. -Kontrolle dringend erforderlich ist, um den ungünstigen Spontanverlauf abzumildern. Ziel jeder medikamentösen oder nichtmedikamentösen Intervention bei diesen Patienten ist es, das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu senken.
2. Die RSD ist in der klinischen Routine mit teilweise beträchtlichen BD-Senkungen assoziiert, wobei das individuelle Ansprechen eine große Streubreite aufweist. Dennoch kann die im Einzelfall deutliche BD-Senkung klinisch relevant sein.
3. Eine genaue Abklärung der Hypertonieursache, des Blutdruckverlaufes und eine Überprüfung der antihypertensiven Therapie vor einer eventuellen RSD sind obligat. Dies umfasst neben der 24-h-BD-Messung (ambulant durchge-

**Tabelle 4:** Mögliche Spätfolgen der renalen Sympathikusdenervierung

Studie/Autor	Journal/Kongress	Jahr	n	Komplikation
SYMPPLICITY HTN-1 [21]	<i>Lancet</i>	2014	153	4 Nierenarterienstenosen: 3 mäßiggradig, 1 neu 80 % 3 Jahre: GFR 83,6 → 74,3 28 Kreatininanstieg > 25 % (meist transient)
SYMPPLICITY HTN-2 [43]	<i>Circulation</i>	2012	46	1 Nierenarterienstenose (Progression)
Persu [28]	<i>J Hum Hypertens</i>	2013	109	3 Progression einer nichtsignifikanten Nierenarterienstenose
EnligHTN 1 [19]	<i>Eur Heart J</i>	2013	46	2 Progression einer vorbestehenden Nierenarterienstenose 1 Progression einer hypertensiven Nierenerkrankung
GSR [22]	ACC	2014	913	6 Monate: 2 terminale Niereninsuffizienzen 6 Monate: 2 Anstieg Serum-Kreatinin > 50 % 6 Monate: 0 Nierenarterienstenose
SYMPPLICITY HTN-3 [26]	<i>N Engl J Med</i>	2014	364 (RSD)	1 Nierenarterienstenose
Lambert [42]	<i>J Cardiovasc Med</i>	2014	32	1 Nierenarterienstenose nach 2 Jahren
Koppelstätter	Pers. Mitteilung	2014	30	1 Nierenarterienstenose nach 6 Monaten

GFR: glomeruläre Filtrationsrate

führt!) den Ausschluss sekundärer Hypertonieursachen, eine Evaluierung hinsichtlich der Medikamentenadhärenz sowie eine Adaptierung der vorbestehenden Medikation (Details siehe frühere Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie [46]). Ein Therapieversuch mit Aldosteronantagonisten muss vor einer Intervention erfolgen, wenn keine Kontraindikation vorliegt.

- Die (Mit-) Betreuung der RSD-Kandidaten muss im Vorfeld der Intervention für mindestens 3 Monate durch einen Hypertoniespezialisten erfolgen (Nachweis fachspezifischer Expertise z. B. durch das Hochdruckdiplom der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie, *ESH Hypertension Expert*, oder Patientenbetreuung an einem *Excellence Center* für Hypertonie der European Society of Hypertension).
- Der 24-h-BD unter zumindest 5-facher Kombinationstherapie muss deutlich erhöht sein (> 145/90 mmHg), um einen Eingriff als Therapieoption anzubieten (siehe letzte Empfehlungen der ÖGH [46]). Da das Ansprechen auf eine RSD sehr stark mit dem Ausgangs-BD korreliert, erscheint derzeit eine RSD bei einem Office-SBD < 170 mmHg nicht sinnvoll, unabhängig vom Vorliegen von Komorbiditäten.
- Wenn tatsächlich eine anders nicht behandelbare therapieresistente Hypertonie und ein daraus resultierendes, hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegen, kann ausgewählten Patienten nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine RSD angeboten werden.
- Der Eingriff muss an einem Zentrum mit Expertise in der Betreuung therapieresistenter Patienten, Erfahrung in der Durchführung interventioneller Eingriffe und im Management potenzieller Komplikationen durchgeführt werden.
- Die RSD soll derzeit im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden.
- Falls aus klinischer Notwendigkeit eine RSD außerhalb von Studienbedingungen durchgeführt wird, sind die

genannten Kriterien (Tab. 1) einzuhalten und der Eingriff sowie der postinterventionelle Verlauf im nationalen TREND-Register zu dokumentieren. Dieses Register dient der wissenschaftlichen Begleitung der Methode (genauere Differenzierung von *Respondern* und *Non-Respondern*) sowie der Erfassung möglicherweise auftretender Nebenwirkungen.

- Patienten nach RSD müssen in Kooperation mit einem Hypertensiologen, idealerweise in engem Kontakt mit dem Interventionszentrum, nachbetreut werden.

## ■ Interessenkonflikt

TW, JA, MCB, CK, BW und TL: Vortragshonorare und Unterstützung für Kongresse von Medtronic.

UCH: Forschungsunterstützung von Medtronic und Vessix sowie Honorare für Vorträge und Beratung von Medtronic.

RZ, HB, BE, KH, SH und RRW verneinen einen Interessenkonflikt.

## Literatur:

- Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014 [Epub ahead of print].
- Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 635–43.
- Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–41.
- Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence,

and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 7–12.

5. Calhoun DA, Booth JN 3<sup>rd</sup>, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014; 63: 451–8.

6. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1204–14.

7. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57: 1069–75.



8. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598–605.
9. De Geest S, Ruppert T, Berben L, et al. Medication non-adherence as a critical factor in the management of presumed resistant hypertension: a narrative review. *EuroIntervention* 2014; 9: 1102–9.
10. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, et al. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 218–25.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
12. Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 834–5.
13. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 766–74.
14. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.
15. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J Clin Invest* 1935; 14: 27–30.
16. Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B, et al.; European Society of Cardiology. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 34: 2149–57.
17. 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.
18. Mabin T, Sapoval M, Cabane V, et al. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention* 2012; 8: 57–61.
19. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnLightEN I trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2132–40.
20. Ormiston JA, van Pelt N, Stewart R, et al. The RHAS study. Feasibility study to evaluate the Maya (OneShot) Renal hypertension Ablation System for chronic hypertension: 12 months results. Abstract: EuroPCR 2013, Paris.
21. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014; 383: 622–9.
22. Böhm M. Hotline Session, American College of Cardiology 2014.
23. Davis MI, Filion KB, Zhang D, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 231–41.
24. 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.
25. 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: 1903–9.
26. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
27. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1880–6.
28. Persu A, Jin Y, Azizi M, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 150–6.
29. Hayek SS, Abdou MH, Demoss BD, et al. Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1452–8.
30. Savard S, Frank M, Bobrie G, et al. Eligibility for renal denervation in patients with resistant hypertension: when enthusiasm meets reality in real-life patients. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2422–4.
31. Verloep WL, Vink EE, Voskuil M, et al. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens* 2013; 31: 1662–8.
32. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 901–9.
33. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1916–23.
34. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, et al. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1956–65.
35. Hering D, Lambert EA, Marusic P, et al. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1893–900.
36. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 419–24.
37. Böhm M. Vortrag: European Society of Cardiology Congress, 2013.
38. Ezzahti M, Moelker A, Friesema EC, et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 135–41.
39. Völz S, Andersson B, Manhem K, et al. Effect of catheter-based renal sympathetic denervation on 24-h ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. *Blood Press* 2014 [Epub ahead of print].
40. Zuern CS, Eick C, Rizas KD, et al. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2124–30.
41. 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.
42. Lambert T, Blessberger H, Gammer V, et al. Effects of renal denervation on ambulatory blood pressure measurements in patients with resistant arterial hypertension. *Clin Cardiol* 2014; 37: 307–11.
43. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: One year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2976–82.
44. Vonend O, Antoch G, Rump LC, et al. Secondary rise in blood pressure after renal denervation. *Lancet* 2012; 380: 778.
45. Lambert T, Blessberger H, Grund M, et al. Late renal artery stenosis after percutaneous renal denervation. *J Cardiovasc Med* 2014 (in press).
46. Weber T, Zweiker R, Watschinger B, et al. Clinical application of interventional renal sympathetic denervation: recommendations of the Austrian Society of Hypertension 2012. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 789–98.

**PD Dr. Thomas Weber**

Facharzt für Innere Medizin, Zusatzfach Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, FESC, Hypertension Specialist European Society of Hypertension. Tätig an der II. Inneren Abteilung/Kardiologie des Klinikums Wels-Grieskirchen (Center of Excellence, European Society of Hypertension). 2. Vizepräsident der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.



# 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](#)