

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**European Society of Hypertension
Scientific Newsletter: Update on
Hypertension Management 2017; 18:
Nr. 65 Update on Device Therapies
for resistant hypertension
Device-Therapie bei
therapieresistenter Hypertonie –
Update**

Tsioufis C, de Leeuw P

Dimitriadis K, Kasiakogias A

Kroon A, Lombardi C, Parati G

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2019; 23

(2), 49-52

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

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

European Society of Hypertension Scientific Newsletter:



Update on Hypertension Management 2017; 18: Nr. 65*

Update on Device Therapies for resistant hypertension Device-Therapie bei therapieresistenter Hypertonie – Update

C. Tsioufis¹, P. de Leeuw², K. Dimitriadis¹, A. Kasiakogias¹, A. Kroon², C. Lombardi³, G. Parati³

¹First Cardiology Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokration Hospital, Athens, Greece; ²Department of Internal Medicine, Maastricht University Medical Center and Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht, The Netherlands; ³Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

■ A. Renale Sympathikus-Denervation

Basierend auf der gesicherten pathophysiologischen Assoziation der sympathischen Aktivität mit Hypertonie wurde der Nachweis der Beeinflussbarkeit des Blutdrucks mittels renaler Sympathikus-Denervation (RDN) sowohl durch präklinische Studien als auch durch Grundlagenforschung erbracht. In randomisierten und nicht-randomisierten Untersuchungen zeigte sich eine Reduktion des Office-, aber auch des ambulanten Blutdrucks bei therapieresistenten Patienten [1]. Nach der Etablierung des Symplicity-Katheters zur Radiofrequenzablation mit einfacher Elektrode wurden Multielektroden-Katheter in Form von Spiralen, Körbchen oder Ballonen sowie andere Methoden wie Ultraschall oder chemische Denervation vorgestellt [2]. Indessen wurde der anfängliche Enthusiasmus durch die neutralen Ergebnisse der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie eingebremst [3]. Der vorliegende Newsletter ist ein Update des Newsletters aus dem Jahr 2012 und soll den derzeitigen (2017) Stand des Wissens aufzeigen.

Update hinsichtlich Sicherheit

Insgesamt wurde die Sicherheit der Methode übereinstimmend in allen RDN-Untersuchungen dokumentiert und die Aufzeichnung von unerwünschten Ereignissen wird in den Registern fortgesetzt [2–4]. Präklinische und optische Kohärenz-Tomographie- (OCT-) Studien konnten zeigen, dass endotheliale Intima-Ödeme, Thrombenbildung und renale Arterien spasmen oder sogar minimale Dissektionen nach RDN zu erwarten sind, jedoch ohne klinische Spätschäden. Klinische Studien mit einem Follow-up bis zu 36 Monaten nach RDN konnten sporadische Fälle von Komplikationen an der Gefäßeintrittsstelle, Dissektionen der Nierenarterie sowie andere seltene Ereignisse ohne Zusammenhang mit dem Device dokumentieren [4].

Hinsichtlich Nierenfunktion zeigt die Mehrzahl der vorhandenen Daten keine signifikante Verschlechterung über das Ausmaß, das mit fortschreitendem Alter für einen kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit therapierefraktärer Hypertonie, sowohl akut als auch mittel- und langfristig, zu erwarten ist [2–4]. Es ist beruhigend, dass sowohl in unkontrollierten

als auch in kontrollierten Studien und Registern im Langzeitverlauf eine relativ stabile Nierenfunktion dokumentiert werden konnte. Eine Serie von Fallberichten zeigte die Entwicklung einer ein- oder beidseitigen Nierenarterienstenose bei Patienten mit einem hohen atherosklerotischen Risiko auf [5]. Diese Ereignisse wurden frühestens nach 2 Monaten und spätestens nach 2 Jahren nach RDN diagnostiziert und waren üblicherweise mit einem Wiederauftreten eines hohen Blutdrucks und einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert. Basierend auf dem Gesagten beinhalten die aktuellen Kontraindikationen für RDN vorangegangene Eingriffe an den Nierenarterien und Nierenarterienstenose > 30 %; auch sollte keine Ablation an atherosklerotischen Läsionen vorgenommen werden [2]. Die autonome Funktion bleibt stabil, ohne orthostatische Hypotension oder unerwünschte Herzfrequenz- oder Blutdruckveränderungen im Rahmen einer Kipptischuntersuchung [6].

Update hinsichtlich Effizienz

Die SYMPPLICITY-HTN-3-Studie war eine prospektive, randomisierte, Sham-kontrollierte Studie, um die Sicherheit und Wirksamkeit der RDN, wie in früheren Studien beobachtet, hinsichtlich regulatorischen Anforderungen zu validieren [3]. Die Studie war im primären Sicherheits-Endpunkt erfolgreich, versagte jedoch im primären Wirksamkeits-Endpunkt. Der systolische Office-Blutdruck nach 6 Monaten sank um 14,1 mmHg in der RDN-Gruppe vs. 11,7 mmHg in der Schein-Prozedur-Gruppe ($p = 0,26$ zwischen den Gruppen, Superioritätsdifferenz 5 mmHg). Ähnlich war die Veränderung im ambulatorischen Blutdruck nach 6 Monaten: -6,7 mmHg in der RDN-Gruppe vs. -4,7 mmHg in der Kontrollgruppe ($p = 0,98$ zwischen den Gruppen, Superioritätsdifferenz 2 mmHg). Diese Ergebnisse wurden auch in einem 12-Monats-Follow-up beobachtet. Die folgende umfangreiche Subanalyse der Studienergebnisse, zusammen mit interessanten neuen präklinischen Daten zu renalen Fasern, ergab neue Erkenntnisse hinsichtlich potenzieller Störfaktoren, wie z. B. inkomplette Ablation oder Non-Adhärenz der medikamentösen Therapie, die die unerwarteten Blutdruck-Reaktionen sowohl in der RDN-, als auch in der Sham-Prozedur-Gruppe erklären könnten [7].

Andere kleinere Studien, die RDN mit intensivierten Therapierégimen mit Spironolaktone oder Impedanz-Kardiographie-

*Übersetzer Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von J. Slany

gesteuerter medikamentöser Therapie verglichen, ergaben keine Überlegenheit der RDN [8]. Andererseits zeigte die „French Renal Denervation for Hypertension“- Studie (DENERTHN) – eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie mit verblindeter Endpunkt Evaluierung –, dass bei Anwendung einer standardisierten antihypertensiven Stufentherapie in beiden Gruppen 6 Monate nach RDN ein um 5,9 mmHg geringerer ambulatorischer Tages-Blutdruck im Vergleich zu keiner RDN erreicht werden konnte [9].

Derzeitiger Stand der RDN

Unsere Einstellung zur RDN hat sich von einer relativ einfachen Prozedur zu einem komplexen Vorgang gewandelt, der durch verschiedene Parameter beeinflusst wird. In technischer Hinsicht sind optimale Einstellungen wie der Kontaktdruck zwischen Elektroden und Gewebe, Dauer und Energiemenge sowie Tiefe der Ablation derzeit im Untersuchungsstadium [2, 7]. Die Effizienz wird beeinträchtigt durch zu wenige oder nicht erfolgreiche Ablationen in den vier Quadranten der Nierenarterien. Diese Probleme können mit den neueren Multi-elektroden-Kathetern, die eine zirkumferenzielle oder helikale Ablation ermöglichen, vermieden werden [7]. Die periarterielle Nervenverteilung variiert, was hinsichtlich der chronischen Hypertonie und artherosklerotischer Veränderungen besonders berücksichtigt werden muss [10]. Die höchste durchschnittliche Anzahl von Nerven findet sich im proximalen und mittleren Segment der Nierenarterie und eine längere Distanz vom Lumen zum Nerv wird in den proximalen verglichen zu den distalen Segmenten beobachtet. Für optimale Ablationen wird vorgeschlagen, die Zielregionen in den Nierenarterien eher symmetrisch und mehr distal anzusetzen. Die Energieabgabe in den Ästen ist noch Gegenstand von Untersuchungen.

Abgesehen vom konsistenten prädiktiven Werte eines hohen Ausgangsblutdruckes wurden Ausgangs-Herzfrequenz, Alter, Aortensteifigkeit sowie andere Marker wie akute Veränderungen der renalen Hämodynamik, Noradrenalin-Überschuss, periprozeduraler veno-atrialer Noradrenalin-Gradient und Blutdruckveränderungen nach Hochfrequenzstimulation der Nierenarterie als Marker für die Effizienz vorgeschlagen, jedoch sind weitere Studien nötig.

Die Optimierung der Studiendesigns auf dem Gebiet der RDN wurde von einem Experten-Konsensus erarbeitet [11]. Dieser empfiehlt nachdrücklich die Messung des ambulanten Blutdrucks als primären Endpunkt, eine Run-In-Phase zur Minimierung des Regression zur Mitte Fehlers, Standardisierung der antihypertensiven Begleittherapie sowie Monitoring der Therapie-Adhärenz mittels massenspektrometrischer Urinanalyse. Eine Sham-Kontrollgruppe, die nur einer renalen Angiographie unterzogen wird, sowie ein Verblindungsverfahren sollten angewendet werden. Studienpopulationen mit frühen und milderer Formen der Hypertonie könnten eindeutiger Effizienzdaten ergeben, verglichen mit den therapieresistenten Hypertonikern, bei denen irreversible Gefäßveränderungen wahrscheinlich sind. Diesbezüglich zielen zwei laufende Studien auf den Effekt der RDN bei Hypertonikern ohne (SPYRAL HTN Off-Med, NCT 02439749) sowie mit (SPYRAL HTN On-Med, NCT 02439775) antihypertensiver Therapie ab. Die SPYRAL HTN On-Med nimmt Patienten mit einer unverändert bestehenden antihypertensiven Mono-, Doppel- oder

Triple-Therapie auf, während SPYRAL HTN Off-Med bisher unbehandelte Patienten oder Patienten nach einer 3–4-wöchigen Washout-Periode inkludiert. Die Patienten mit kombinierter systolisch-diastolischer Hypertonie (unter Ausschluss des Phänotyps der isolierten Hypertonie) werden in eine RDN- oder Sham-Gruppe randomisiert [12].

Ein ähnliches Studiendesign weisen die RE-INFORCE-Studie (unter Verwendung des Vessix-RDN-System, NCT 02392351) mit primärem Endpunkt ambulante Blutdruckveränderungen 8 Wochen nach dem Eingriff auf sowie die RADIANCE-HTN-Studie (NCT 02649426). Letztere vergleicht das ReCor Medical Paradise Ultraschallsystem mit einer Sham-Prozedur mit dem primären Endpunkt einer Veränderung des mittleren systolischen Tagesblutdrucks von Baseline bis 2 Monate post-interventionell bei 2 separaten Patientengruppen mit unkontrollierter Hypertonie (On-Medication = TRIO-Kohorte, Off-Medication = SOLO-Kohorte). In der TRIO-Gruppe beenden die Patienten mit resistenter Hypertonie ihre laufende Therapie und wechseln zu einer standardisierten Triple-Therapie mit einer Tablette. Die Ergebnisse dieser Studien, welche die hauptsächlichsten Fehler früherer RDN Studien minimieren (durch BD-Einschätzung mittels ambulanter und Office-Messungen, stabile Medikation, Überprüfung der Therapie-Adhärenz sowie Einschluss einer Sham-Prozedur), sollen wichtige klinische Informationen zur Klärung bestehender Unsicherheiten dieser neuromodulativen Therapie erbringen.

Schlussfolgerungen

Da in keiner der RDN-Studien und Register Sicherheitsbedenken erhoben wurden, und ungeachtet der neutralen Ergebnisse des HTN-3-Trials sind weitere Untersuchungen der RDN ein wissenschaftliches Muss zur Lösung des klinischen Problems der unkontrollierten Hypertonie. Die Effektivität dieses therapeutischen Zuganges muss bei Hypertonie Patienten mit unterschiedlichem Hintergrund getestet werden. Die variablen klinischen Ergebnisse von keiner Drucksenkung bis zu exzessivem Blutdruckabfall widerspiegeln die multifaktorielle Basis der Hypertonie und die resultierende Heterogenität der Patientenreaktionen, wie sie auch von konventioneller medikamentöser Therapie bekannt sind. Laufende, sorgfältig geplante Studien werden den Beweis zu erbringen haben, ob RDN nicht nur eine sichere, sondern auch eine wirkungsvolle Therapiemodalität in der Behandlung der Hypertonie darstellt. Die Kosteneffizienz wird in mittel- und langfristigen Studien evaluiert werden.

■ B. Barorezeptor-Aktivierungstherapie (BAT)

Einleitung

Eine weitere interventionelle Therapie, die bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie angewendet werden kann, ist die Barorezeptor-Aktivierungstherapie (BAT), auch „Baropacing“ genannt. Wenn die Barorezeptoren einen Anstieg im transmuralen Druck der Karotis messen, antworten sie mit einer Inhibierung der sympathischen und Stimulierung der parasympathischen Zentren im Hirnstamm. Daraus resultiert, dass jeder Blutdruck-Anstieg effektiv abgepuffert wird und der Blutdruck zu seinem Ausgangswert zurückkehrt. Mit-

tels BAT werden die Areale, wo die Barorezeptoren lokalisiert sind, elektrisch stimuliert, um einen Effekt, als ob sie endogen aktiviert werden, zu erreichen. Das System, das in den letzten zehn Jahren weitreichend eingesetzt wurde (Rheos™), umfasste einen programmierbaren Impulsgenerator, der im Thoraxbereich subkutan implantiert wurde und der im Karotissinus elektrische Impulse abgab. Die Spitzen wurden in der Karotis an jenem Punkt befestigt, wo die Stimulation den besten Blutdruck-Abfall ergab. Anfänglich waren die Elektroden relativ groß und mussten beidseitig implantiert werden. Mittlerweile wurde ein neues Device entwickelt, das Barostim Neo™, das kleiner als der Vorgänger ist und unilateral implantiert wird.

Neuerdings gibt es ein völlig anderes Device, der Barostent MobiusHD, ein endovaskuläres Implantat, das den Karotissinus verformt und die Blutdrucksignale verstärkt, die durch die Barorezeptoren empfangen werden. Im Gegensatz zum Barostim Neo™ ist es ein mechanisches Device, das durch eine perkutane Standardkatheterprozedur platziert wird.

Klinische Wirksamkeit

Hinsichtlich des Barostent-Devices liegen keine klinischen Daten vor, so dass diese nicht weiter diskutiert werden. Andererseits gibt es limitierte Daten zum Barostim Neo™ und erhebliche Erfahrung mit dem Rheos-System. Die DEbut-HT-Studie konnte für das Rheos-System eine substantielle und anhaltende Reduktion des Blutdrucks über drei Monate bei therapieresistenten hypertensiven Patienten zeigen [13]. Nachfolgend evaluierte die Rheos Pivotal Studie die Effektivität der BAT in einer doppelblinden, randomisierten, prospektiven Sham-kontrollierten Untersuchung, in der die Patienten randomisiert in eine Gruppe, die sofort BAT erhielt, und in eine Gruppe, die erst sechs Monate nach der Implantation des Rheos-Systems BAT erhielt, aufgeteilt wurden. Insgesamt zeigte diese Studie einen signifikanten Vorteil der BAT hinsichtlich der Endpunkte Langzeit-Effektivität und Sicherheit. Akutreaktionen und Nebenwirkungen wurden durch BAT nicht modifiziert [14].

Kürzlich wurden die 6-Jahres-Follow-up-Daten dieser Studie publiziert [de Leeuw PW et al. Hypertension 2017; 69: 836–43]. Insgesamt konnten die Daten von 383 Patienten analysiert werden: Der systolische Office-Blutdruck fiel von 179 ± 24 mmHg auf 144 ± 28 mmHg ($p < 0,0001$), der diastolische Office-Blutdruck von 103 ± 16 auf 85 ± 18 mmHg ($p < 0,0001$). Die Herzfrequenz sank von 74 ± 15 auf 71 ± 13 Schlägen pro Minute ($p < 0,02$). Die Wirkung von BAT schien bei Patienten mit Anzeichen einer Herzinsuffizienz etwas größer als der Durchschnitt zu sein und etwas unterdurchschnittlich bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie. Bei ca. 25 % der Patienten war es möglich, die Medikation von im Schnitt sechs Präparaten auf im Schnitt drei Präparate zu reduzieren. Obwohl Nebenwirkungen sowohl hinsichtlich der Implantation als auch der kardiovaskulären Instabilität auftraten, benötigten diese keine spezifischen Eingriffe und lösten sich im Lauf der Zeit. Interessanterweise zeigte die Pivotal Studie, dass die unilaterale Stimulation ebenso effektiv – wenn nicht sogar überlegen – wie die bilaterale Stimulation ist. Beim Barostim Neo muss die Seite, an der die Elektroden implantiert werden, ausgewählt werden – wenn keine Kontraindikationen vorliegen, ist die rechte Seite zu bevorzugen.

Es gibt keine Untersuchungen mit Head-to-Head-Vergleichen des alten versus des neuen Systems. Jedoch konnten Wachter et al. mittels Propensity-matched Kohortenanalyse der verschiedenen Systeme zeigen, dass die Zweit-Generations-Systeme ähnlichen therapeutischen Nutzen bei überlegener Blutdruckreduktion und verbesserter Sicherheit bieten [15]. (Anmerkung von J Slany: Das ist die korrekte Übersetzung des Newsletters, aber nicht die korrekte Wiedergabe der Studienresultate. Richtig ist, dass die erzielte Blutdrucksenkung mit beiden Systemen gleich war, Vorteile des neuen Systems waren seltenere Komplikationen und längere Funktionsdauer der Implantate).

Leider evaluierten die meisten BAT-Studien als Wirksamkeitskriterium nur den Office-Blutdruck, nicht jedoch ein ambulantes 24-h-Blutdruck-Profil. Nur in einer Studie wurde der Effekt des Barostim Neo auf den 24-h-Blutdruck bei 51 Patienten evaluiert. Nach sechs Monaten BAT war der 24-h-Blutdruck um $8 / 5$ mmHg statistisch signifikant gesunken [16]. Die „French Economic Evaluation of Baroreceptor STIMulation for the Treatment of Resistant HyperTension“ (ESTIM-rHTN-) Studie ist noch im Laufen und untersucht die Barorezeptor-Aktivierung von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie und $eGFR \geq 30$ mL / min \times $1,73$ m² mit dem primären Endpunkt einer Veränderung des durchschnittlichen ambulanten systolischen Tagesblutdrucks vom Ausgangswert bis 2 Monate post-prozedural (NCT 02364310).

Weitere Überlegungen

Trotz einer beachtlichen Drucksenkung gibt es keine nachteiligen Auswirkungen auf die Nierenfunktion. Andererseits reduziert sie die linksventrikuläre Hypertrophie und die arterielle Steifigkeit [17]. Derzeit wird BAT für andere Indikationen wie Herzinsuffizienz untersucht. Die initialen Ergebnisse bei Herzinsuffizienzpatienten sind ebenso positiv. Letztlich scheint die BAT in einem Markov-Modell kosteneffektiv im Vergleich zur medikamentösen Therapie zu sein.

■ C. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)

Die nasale CPAP-Beatmung ist derzeit die optimale Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) mittleren bis schweren Grades. Bei korrekter Anwendung kann CPAP nicht nur die klinischen Symptome und den Schweregrad des OSAS erleichtern, sondern auch die akuten und chronischen pathophysiologischen Folgen des OSAS verbessern. Mehrere Studien konnten die Wirksamkeit von CPAP hinsichtlich einer Verbesserung der Baroreflex-Beeinträchtigung, sympathischem Overdrive, systemischer Inflammation, endothelialer Dysfunktion, Renin-Angiotensin-Aldosteron-Aktivierung, arterieller Steifigkeit und metabolischen Veränderungen zeigen [18].

Derzeitiger Status der CPAP-Therapie bei Hypertonie

Obwohl Verbesserungen der pathophysiologischen Veränderungen sich theoretisch in substantiellen Blutdruck-Reduktionen widerspiegeln sollten, zeigen die meisten Interventionsstudien bei OSAS sowie nachfolgende Metaanalysen trotz eines signifikanten Effekts von CPAP auf die Blutdruckwerte einen eher geringen Gesamteffekt auf die systolischen und diastolischen 24-h-Tag- und Nacht-Blutdruckwerte (im mitt-

leren Bereich von nur 1–2 mmHg) [18, 19]. Jedoch war die Wirkung von CPAP auf den Blutdruck variabel in verschiedenen Studien und Subgruppen von Patienten, insbesondere bei jenen mit schwererem OSAS und mit therapieresistenter Hypertonie wurden stärkere Effekte von CPAP auf Blutdruckwerte berichtet [20].

Dies betraf auch jene Patienten mit resistenter Hypertonie, bei denen eine reguläre CPAP-Therapie eine deutliche Reduktion der ambulanten Blutdruckwerte nicht nur nachts, sondern auch tagsüber im Wachzustand ergab. In einer Studie zur Wirksamkeit von 1 Jahr Behandlung mit CPAP wurde eine deutliche und signifikante Reduktion des Blutdruckes bei Patienten mit resistenter Hypertonie beobachtet, nicht jedoch bei Patienten mit guter Blutdruckkontrolle zu Studienbeginn [21].

Es gibt zwei kritische Aspekte in der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von CPAP: die adäquate Titration des

Beatmungsdruckes und die Therapieadhärenz der Patienten. Dies konnte in Studien gezeigt werden, die eine signifikante ambulante Blutdruckreduktion sowohl bei OSAS-Patienten mit nachgewiesener resistenter Hypertonie, die CPAP mehr als 3 Monate und für mindestens 5,8 Stunden pro Nacht anwandten, als auch bei nicht schläfrigen hypertensiven Patienten mit OSAS, die CPAP für mind. 5,6 Stunden pro Nacht verwendeten [22, 23]. Die bisher vorliegenden diskordanten Ergebnisse der Wirksamkeit von CPAP zur Blutdruckkontrolle zeigen die Notwendigkeit weiterer Studien mit sorgfältigem Design auf, d.h. basierend auf der Anwendung von 24-h-ABPM, adäquater CPAP-Titration und suffizienter Patientencompliance hinsichtlich der nächtlichen Anwendung dieses Devices. Ein neuer interessanter Forschungsansatz basiert auf dem Vorschlag, dass ein Blutdruck-„Responder-Status“ bei OSAS-Patienten mit therapieresistenter Hypertonie mittels Messung des Blutplasmaspiegels von 3 spezifischen Mikro-Ribonukleinsäuren (microRNA) vorhergesagt werden kann [24].

Literatur:

- Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status, and future directions. *Circulation* 2014; 129: 1440–51.
- Tsioufis C, Mahfoud F, Mancia G, et al. What the interventionalist should know about renal denervation in hypertensive patients: a position paper by the ESH WG on the interventional treatment of hypertension. *EuroIntervention* 2014; 9: 1027–35.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
- 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.
- Kaltenbach B, Id D, Franke JC, et al. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2694–5.
- Lenski M, Mahfoud F, Razouk A, et al. Orthostatic function after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 169: 418–24.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 219–27.
- Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015; 65: 407–13.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al; Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1957–65.
- Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic periaortic renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:635–43.
- J. Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J* 2015; 36: 2219–27.
- Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Hear J* 2016; 171: 82–91.
- Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidl J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1254–8.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 765–73.
- Wachter R, Halbach M, Bakris GL, et al. An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11: 81–91.
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, et al. Effects of baroreflex activation therapy on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2016; 67: 701–9.
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, et al. Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2015; 33: 1816.
- Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82–93.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30: 633–46.
- Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38: 337–46.
- Dernaika TA, Kinasevitz GT, Tawak MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 103–7.
- Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010; 28: 2161–8.
- Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718–26.
- Sánchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sánchez-de-la-Torre A, et al. Precision medicine in patients with resistant hypertension and obstructive sleepapnea: blood pressure response to continuous positive airway pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1023–32.

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](#)