

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Renale Sympathikusdenervierung –

Neue Aspekte 2021// Renal

sympathetic denervation. New

aspects 2021

Weber T

Journal für Kardiologie - Austrian

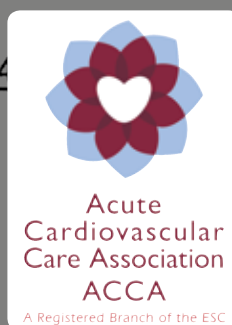
Journal of Cardiology 2021; 28

(3-4), 94-97

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



ÖKG

Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft



Online-Congress

Live aus
Salzburg

Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Jahrestagung 2021

27. – 29. Mai 2021

SAVE THE DATE

<http://stage-atcardio.multimediam.at/>



ÖKG

Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

***Herzschrittmacher
Curriculum 2021***

Theoretischer Sachkunde-Kurs

20.-22. September 2021

Schloß Wilhelminenberg, Wien

Download Programm

Renale Sympathikusdenervierung – Neue Aspekte 2021

T. Weber

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren konnte durch randomisierte Studien mit Sham-Kontrollgruppen ein klarer Nachweis für die Blutdrucksenkung durch Radiofrequenz- oder Ultraschall-basierte renale Sympathikusdenervierung erbracht werden. Dies gilt in Abwesenheit oder Anwesenheit antihypertensiver Medikamente. Weitere wichtige Aspekte wie die Auswahl der optimalen Patientengruppe(n) oder der intraprozedurale Nachweis einer effektiven Ablation sind Gegenstand intensiver Forschung. Daten über zumindest 3 Jahre belegen die Sicherheit der Intervention. Ein

Einsatz der Methode in der klinischen Routine wird derzeit in internationalen und nationalen Guidelines nicht empfohlen.

Schlüsselwörter: Renale Sympathikusdenervierung, Blutdrucksenkung, Sicherheit, Sham kontrollierte klinische Studie

Abstract: Renal sympathetic denervation. New aspects 2021: Recently, randomized sham controlled trials clearly established the blood pressure lowering effect of radiofrequency- or ultrasound-based renal sympathetic denervation. This holds

true in the absence or presence of antihypertensive drugs. Important aspects such as the selection of optimal patient groups or intraprocedural markers of effective ablation are currently under intensive investigation. Longtime data prove the safety of the method. At present, the use of renal sympathetic denervation in clinical routine is not recommended in international and national guidelines. *J Kardiol* 2021; 28 (3–4): 94–7.

Key words: Renal sympathetic denervation, blood pressure lowering, safety, sham-controlled clinical trial

■ Einleitung

Eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems ist eine der wesentlichen Ursachen für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der primären (früher: „essentiellen“) Hypertonie [1]. Diese Überaktivität lässt sich mit entsprechenden komplexen Messungen (Noradrenalin-Spillover, „muscle sympathetic nerve activity“) nachweisen. Im klinischen Alltag ist der Einsatz von Medikamenten, die dieser Überaktivierung entgegenwirken (Alphablocker, Betablocker, zentrale Antisymphathikotika), zur Behandlung von Bluthochdruck häufig.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, vor der Entwicklung antihypertensiver Medikamente, wurden chirurgische Eingriffe zur Reduktion des Sympathikotonus (Splanchnikektomie) und damit des Blutdrucks erfolgreich durchgeführt [2], aber wegen starker Nebenwirkungen wieder verlassen. Eine minimal-invasive Variante, die kathetergestützte renale Sympathikusdenervierung (RDN), wurde 2009 vorgestellt [3]. Die Idee dahinter war, dass die sympathische Versorgung der Nieren (sowohl efferent als auch afferent [4]) eine besonders große Bedeutung für die Blutdruckregulation hat [5]. Tatsächlich wurden in den ersten unkontrollierten [3] und dann auch in randomisierten [6] Studien, die bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie durchgeführt wurden, beträchtliche Blutdrucksenkungen bei nur geringem Nebenwirkungsprofil beobachtet.

Es folgte in kurzer Zeit die Entwicklung zahlreicher neuer Devices, sowie in einigen Ländern eine rasche Übernahme der RDN in den klinischen Alltag. In Österreich wurden nach dem Beginn 2010 mit 35 Eingriffen im Jahr 2012 bereits 151 Eingriffe durchgeführt [7]. Diese exponentielle Entwicklung wurde nach Veröffentlichung der unerwarteten Ergebnisse der SYMPPLICITY HTN-3-Studie [8] gestoppt. In dieser randomisierten, Sham-kontrollierten Studie wurden 535 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie mittels RDN oder Sham-Eingriff behandelt. Die Intervention erfolgte mittels Radiofre-

quenzablation mit dem steuerbaren Symplicity-Katheter, der eine einzige Ablationselektrode aufwies. Der systolische Office-Blutdruck (oSBD) nach 6 Monaten (primärer Endpunkt) war in der RDN-Gruppe um 14,1 mmHg und in der Sham-Gruppe um 11,7 mmHg gefallen, der Unterschied war statistisch nicht signifikant und klinisch nicht relevant. Der Unterschied im 24-Stunden-SBD betrug knapp 2 mmHg. In umfangreichen Nachanalysen wurden verschiedene Problemfelder der Studie identifiziert, u. a. eine häufig inkomplette Denervierung (mangelnde Erfahrung der Interventionalisten) und starke Schwankungen in der tatsächlich eingenommenen Medikation (die die Effekte der RDN verwässert haben könnten).

Im Gegensatz zu den neutralen Ergebnissen von SYMPPLICITY-HTN-3 standen die Resultate der DENERHTN-Studie [9]. Hier wurden 106 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie zu einer standardisierten antihypertensiven Stufentherapie alleine oder mit RDN randomisiert. Die Intervention wurde mit einem Ultraschall-basierten Katheter durchgeführt. Primärer Endpunkt war der Abfall des Tages-Durchschnitts des SBD nach 6 Monaten (primärer Endpunkt). Dieser war in der RDN-Gruppe um 5,9 mmHg größer als in der Nicht-RDN-Gruppe, was sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant war. Aufgrund der offenen Fragen nach SYMPPLICITY HTN-3 und der vorhandenen positiven Signale, sowie auch des in allen Studien guten Sicherheitsprofils der RDN, wurden nach umfangreichen Diskussionen neue Studienprogramme begonnen (s. u.).

■ Neue Studien zur Effektivität der RDN

In den vergangenen Jahren wurden mehrere randomisierte, Sham-kontrollierte Studien zur RDN durchgeführt, teils mit einem Multi-Elektroden-Radiofrequenz-Katheter (SPYRAL HTN OFF MED [10], SPYRAL HTN ON MED [11], SPYRAL HTN OFF MED Pivotal [12], Desch et al. [13]), teils mit einem Multi-Elektroden-Radiofrequenz-Ballon (REDUCE HTN: REINFORCE [14]), teils mit einem Ultraschall-basierten Katheter (RADIANCE-HTN SOLO [15] (Tab. 1). Während die Ultraschall-basierte RDN im Stamm der Nierenarterien durchgeführt wird, hat sich für die Radiofrequenz-basierte RDN mit dem Multi-Elektroden-Katheter gezeigt, dass Ablationen sowohl im Nierenarterien-Stamm als auch in den Nierenarterien-Ästen erforderlich sind [16], was durch das neue

Eingelangt und angenommen am 02.11.2020

Aus der Abteilung für Innere Medizin 2 (Kardiologie und Intensivmedizin), Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas Weber, FESC, Abteilung für Innere Medizin 2 (Kardiologie und Intensivmedizin), Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-Mail: thomas.weber3@liwest.at

Tabelle 1: Randomisierte, sham-kontrollierte Studien zur Blutdrucksenkung durch renale Denervierung.

Akronym	Technik	Patienten	24-Stunden-BD Baseline (RD/Sham) (mmHg)	Patientenzahl (RDN/Sham)	Primärer Endpunkt	Blutdrucksenkung (RDN/Sham) (mmHg)*	Blutdruckdifferenz (mmHg)*
SPYRAL HTN OFF MED	RF	ohne AH	153/99//152/99	38/42	24-Std-DS 3 Mon	-5,5/-4,8// -0,5/-0,4	-5,0/-4,6
SPYRAL HTN ON MED	RF	1-3 AH	152/97//151/98	38/42	24-Std-DS 6 Mon	-9/-6// -1,6/-1,9	-7,0/-4,3
SPYRAL HTN OFF MED pivotal	RF	ohne AH	151/98//151/99	166/165	24-Std-DS 3 Mon	-4,7/-3,7// -0,6/-0,8	-4,0/-3,1
RADIANCE-HTN SOLO	US	ohne AH	143/87//144/89	74/72	Tages-DS 2 Mon	-8,5/-5,1// -2,2/-2,6	-6,3/-2,6
Desch et al.	RF	4,4/4,3 AH	140/78//140/81	35/36	24-Std-SBD 6 Mon	-7/-2,8// -3,5/-2,1	-3,5/-0,7
REDUCE HTN: REINFORCE	RF	ohne AH	148/86 // 149/86	34 / 17	24-Std-BD 8 Wo 6 Mon	-5,3/-2,6// -8,5/-4,6 (-16,7/-9,1// -9,5/-5,5)	3,2/2,0 (-7,2/-3,6)

*Werte des 24-Stunden-Monitorings (Tagesdurchschnitt bei RADIANCE-HTN-SOLO, sonst 24-Stunden-Durchschnitt). RF: Radiofrequenz; US: Ultraschall

Design des Katheters auch möglich ist. Als Vergleich: In der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie wurden im Durchschnitt 11,2 Ablationen pro Patient im RDN-Arm durchgeführt, in der SPYRAL-HTN-OFF-MED-Studie allerdings 43,8 Ablationen. Die exakte und konsequente Durchführung der Ablation wurde durch konsequentes „Proktoring“ in den Studien gewährleistet. Besonders die Studien, die bei Patienten durchgeführt wurden, die keine antihypertensiven Medikamente einnahmen (SPYRAL HTN OFF MED, SPYRAL HTN OFF MED pivotal, RADIANCE-HTN SOLO), können aufgrund des aufwendigen Studiendesigns (Randomisierung, Sham-Kontrollgruppe, Qualität der Durchführung der Studien) sowie des Fehlens von medikamentösen Einflüssen als „Proof of concept“ für die antihypertensive Wirksamkeit der RDN gelten.

Aufgrund der prinzipiell positiven Entwicklung gibt es auch wieder neuere technische Entwicklungen. Neben den bekannten Wirkprinzipien Radiofrequenzablation und Ultraschallbasierte Ablation erscheint die Injektion kleiner Mengen von Alkohol in den perivaskulären Raum der Nierenarterien zur Neurolyse interessant. Eine offene Studie zeigte eine relevante Blutdrucksenkung nach 6 Monaten [17]. Die Ergebnisse der laufenden Sham-kontrollierten Studien sind aber abzuwarten.

■ Wann ist mit einer optimalen Blutdrucksenkung durch RDN zu rechnen?

Die nun grundsätzlich gut belegte Blutdrucksenkung durch RDN unterliegt aber – wie auch die medikamentöse Blutdrucksenkung [18] – einer ausgeprägten individuellen Schwankungsbreite. Eine der Kernfragen im Jahre 2021 ist somit jene nach der richtigen Patienten-Auswahl, somit jener Patienten, bei denen mit einem möglichst guten Blutdruckeffekt gerechnet werden kann.

Es wurde eine lange Liste möglicher Prädiktoren einer guten BD-Senkung nach RDN untersucht. Das einzig wirklich konsistente Ergebnis ist die Tatsache, daß die BD-Senkung nach RDN direkt mit der Höhe des Ausgangs-BDs korreliert. Das bedeutet, dass es bei höherem Ausgangs-BD zu einer stärkeren BD-Senkung kommt. Dieses Phänomen ist aber nicht für die RDN spezifisch. Es wird nach dem altösterreichischen Neurologen und Psychiater Joseph Wilder (geb. 1895 in Ostgalizien, gestorben 1976 in USA) „Wilders principle“ genannt [19], der das „Aus-

gangswert-Gesetz“ erstmals 1931 beschrieben hat. Das Prinzip gilt ebenso für die medikamentöse BD-Senkung [19], aber auch die medikamentöse Lipidsenkung oder Herzfrequenzreduktion [19]. Bei der RDN ist das Prinzip bei Registerdaten, wie z. B. im österreichischen TREND-Register [20], und in Observationsstudien gut nachweisbar, in randomisierten Studien ebenso, wenn man die RDN-Gruppe und die Sham-Gruppe getrennt analysiert [21]. Dies legt nahe, dass der Effekt zumindest zum Teil ein statistischer ist und durch „regression to the mean“ erklärt werden kann. „Echte“ Effekte der RDN bzw. „echte“ Prädiktoren der BD-Senkung durch RDN könnte man nur durch eine statistische Korrektur um die Änderung des BDs, die in der Placebo-Gruppe (idealerweise: Sham-Gruppe) auftritt, ermitteln. Bei den meisten Studien, die Prädiktoren für die BD-Senkung nach RDN untersucht haben, handelt es sich allerdings um Observationsstudien ohne Placebo- (Sham-) Gruppe.

In diesen Untersuchungen wurden u. a. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Gewicht/Body-Mass-Index, Nierenfunktion und das Ausmaß des kardiovaskulären Risikos untersucht [22]. Die Ergebnisse sind meist inkonsistent, in den neueren Sham-kontrollierten Studien waren diese Parameter nicht mit einer besseren oder schlechteren BD-Senkung nach RDN assoziiert.

Erhöhte Gefäßsteifigkeit ist ein typischer Marker bei therapieresistenter Hypertonie [23]. In früheren Studien war eine isolierte systolische Hypertonie (ISH), die typisch für steife Gefäße ist und die häufigste Hypertonieform im Alter darstellt, mit einem schlechteren Ansprechen auf RDN assoziiert [24]. Dies führte dazu, dass ISH-Patienten nicht in die neueren RDN-Studien eingeschlossen werden konnten. Rezente Langzeitdaten aus dem Global-Symlicity-Register sprechen aber dafür, dass auch ISH-Patienten von einer RDN profitieren können [22]. Ein genaueres Maß für erhöhte Gefäßsteifigkeit – im Vergleich zum erhöhten Pulsdruck bei ISH – stellt eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit dar. In einer Observationsstudie mit invasiv gemessener Pulswellengeschwindigkeit war das Ansprechen auf RDN bei ISH-Patienten nur dann geringer, wenn sie eine höhere Pulswellengeschwindigkeit aufwiesen [25].

Pathophysiologisch ebenfalls gut erklärbar ist, dass in einer Observationsstudie ein Zusammenhang zwischen einer einge-

schränkten Baroreflexsensitivität (die ja mit der Sympathikusaktivität korreliert) und dem Ansprechen auf RDN bestand [26].

Der Einfluss der Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz) auf die BD-Senkung nach RDN war in verschiedenen Studien ebenfalls inkonsistent [22, 27], ebenso der Einfluss der begleitenden antihypertensiven Medikamente [28].

Eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz könnte ein – allerdings insensitiver – Marker einer erhöhten Sympathikusaktivität sein. In der Sham-kontrollierten SPYRAL-HTN-OFF-MED-Studie kam es nach 3 Monaten zu einer geringen, aber signifikanten Abnahme der 24-Stunden-Herzfrequenz in der RDN-Gruppe, nicht aber in der Sham-Gruppe [29]. Eine 24-Stunden-Herzfrequenz über dem Median (73,5 Schläge/Minute) war ein Prädiktor für eine deutlich stärkere BD-Senkung durch RDN im Vergleich zur Sham-Gruppe.

■ Gibt es prozedurale Marker, die das Vorliegen einer kompletten RDN beweisen?

Im Gegensatz zu anderen Katheterinterventionen (z. B. Stentimplantation, Ablation bei Vorhofflimmern), bei denen intraprozedurale Parameter einer erfolgreichen Intervention etabliert sind, gibt es für die RDN keinen einfach erhebbaren prozeduralen Erfolgsmarker [4]. In einer *Post-hoc*-Analyse der SYMPPLICITY-HTN-3-Studie war die Zahl der Ablationen ein Prädiktor für die BD-Senkung [21]. Zumindest für die RF-basierte RDN dürfte weiter etabliert sein, dass eine zirkumferentielle Ablation sowie Ablationen nicht nur in der Hauptarterie, sondern auch in deren Ästen für eine optimale Effektivität erforderlich sind. In einer Single-Center-Observationsstudie war das Auftreten von „Notches“ und Spasmen nach RF-basierter RDN mit einer besseren BD-Senkung assoziiert [30]. Möglicherweise könnte ein Mapping durch elektrische Stimulation renaler Nerven „Hot spots“ identifizieren, deren Ablation eine besonders gute BD-Senkung bringt. Dies wurde im Tierversuch gezeigt [31]. Beim Menschen wurde zumindest die problemlose Machbarkeit der Stimulation in Nierenarterien berichtet [32].

■ Wie sind die Sicherheitsdaten der Methoden?

Obwohl die RDN ein invasives Verfahren ist, sind die Daten zur prozeduralen Sicherheit exzellent. In den randomisierten Sham-kontrollierten Studien [8, 10–12, 15] liegen die Komplikationsraten in den RDN-Gruppen durchwegs auf dem Niveau der Sham-Gruppen, sowohl für die Intervention als auch für die Nachsorgedauer von meist einem halben Jahr. In einem Langzeit-Register [22], das immerhin 1749 Patienten 3 Jahre nach RDN umfasst, lag die Rate an neu aufgetretenen > 70%igen Nierenarterienstenosen bei 0,3% (6 von 1749). Kreatininanstiege > 50 % wurden in diesem Register bei 25 Patienten (1,4 %) berichtet. Insgesamt kann die RDN somit als sichere Methode betrachtet werden.

■ Die Rolle der Adhärenz und der Patienten-Präferenzen

In den initialen Studien, z. B. SYMPPLICITY-HTN-3, wurden Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eingeschlossen,

die unter antihypertensiver Kombinationstherapie standen (z. B. 5,2 Antihypertensiva in SYMPPLICITY HTN-3 [8]). Trotz der Vorgabe, die Medikation während der Studie nicht zu ändern, kam es in dieser Studie bei etwa 40 % der RDN- und Sham-Patienten zu einer Änderung der Dosis oder der antihypertensiven Substanzklasse. Die deutliche BD-Senkung in der Sham-Gruppe in SYMPPLICITY-HTN-3 ist ein starkes Indiz für eine Änderung der Adhärenz während der Studie, allerdings wurde in dieser Studie noch kein laborchemisches Monitoring der Antihypertensiva durchgeführt. Dies war aber – aufgrund der Ergebnisse von SYMPPLICITY-HTN-3 – eine der Änderungen im Design der neueren Studien und führte auch zu interessanten Beobachtungen: So ließen sich in den Studien, die explizit ohne antihypertensive Begleittherapie durchgeführt wurden, bei 14,5 % (SPYRAL HTN OFF MED [10]) und 7 % (SPYRAL HTN OFF MED Pivotal [12]) der Patienten Antihypertensiva nachweisen. In der SPYRAL-HTN-ON-MED-Studie [11] war die Adhärenz (definiert als nachweisbare Blutspiegel aller verordneten Antihypertensiva) während der Studiendauer variabel, sie betrug initial 62,5 %, nach 3 Monaten 55 % und nach 6 Monaten 62,5 %. Etwa ein Viertel der Patienten wechselte nach 3 und nach 6 Monaten von adhärenz zu nicht adhärenz oder umgekehrt.

Prinzipiell wäre die RDN als einmalige Intervention eine Möglichkeit, das Problem der variablen Adhärenz zu antihypertensiven Medikamenten zumindest teilweise zu umgehen. In einer Zusammenfassung von Patientenbefragungen [33] mit mehr als 1600 Patienten waren die Patienten, die noch keine Antihypertensiva einnahmen, die signifikante Nebenwirkungen bei Einnahme von Antihypertensiva erlitten und die Hypertonie als deutliches Problem ansahen, am ehesten bereit, sich einer RDN zu unterziehen.

■ Die Rolle der RDN in rezenten Guidelines

In den aktuellen Guidelines der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) [34], die 2018 und somit vor oder kurz nach Publikation der neueren RDN-Studien erschienen sind, wird die RDN für die Routinebehandlung der Hypertonie nicht empfohlen. Im Österreichischen Blutdruckkonsens 2019 [35] konnten die neueren Studien schon berücksichtigt werden. Auch hier wurde die RDN für die klinische Routine nicht empfohlen. Darüber hinaus wurde aber angeführt: „Bei ausgewählten Patienten mit resistenter Hypertonie und gesicherter Medikamenten-Compliance (Screening in Blut oder Harn) und nach Abklärung an einem Spezial-Hypertoniezentrum kann die Anwendung eines interventionellen Verfahrens

■ Relevanz für die Praxis

- Die Blutdrucksenkung durch renale Sympathikusdenervierung kann als erwiesen betrachtet werden.
- Die RDN ist auch im Langzeitverlauf eine sichere Intervention.
- Im Mittelpunkt intensiver Forschung stehen derzeit die Frage nach den Patientengruppen, bei denen eine RDN eine optimale Blutdrucksenkung bewirkt, sowie die Frage nach einem intraprozeduralen Marker für eine effektive Denervierung.
- Internationale und nationale Blutdruck-Guidelines empfehlen derzeit (noch?) keinen Einsatz der RDN in der klinischen Routine, wengleich manche Patientengruppen eine einmalige Katheterintervention im Vergleich zu einer jahrelangen medikamentösen Blutdrucktherapie bevorzugen würden.

bei Scheitern der medikamentösen Therapie als Option gerechtfertigt sein, insbesondere im Hinblick auf das gute Sicherheitsprofil der RDN. Die Behandlung sollte idealerweise im Rahmen kontrollierter Studien oder klinischer Register stattfinden.“

■ Interessenkonflikt

Vortragshonorare: Medtronic; Grants für wissenschaftliche Studien in Zusammenhang mit RDN: Medtronic

Literatur:

- Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1058–66.
- Smithwick RH. Surgical treatment of hypertension: the effect of radical (lumbodorsal) splanchnicectomy on the hypertensive state of one hundred and fifty-six patients followed one to five years. *Arch Surg* 1944; 49: 180–93.
- 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.
- Kiuchi MG, Esler MD, Fink GD, et al. Renal denervation update from the international sympathetic nervous system summit. *JACC State-of-the-Art Review*. *JACC* 2019; 73: 3006–17.
- DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 2003; 41: 621–4.
- 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.
- Mühlberger V, Ulmer H. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2015. *J Kardiologie* 2017; 24: 7–12.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. 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.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390: 2160–70.
- Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2346–55.
- Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1444–51.
- Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 1202–8.
- Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, et al. The REDUCE HTN: REINFORCE: randomized, sham-controlled trial of bipolar radiofrequency renal denervation for the treatment of hypertension. *JACC Cardiovascular Interventions* 2020; 13: 461–70.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2335–45.
- Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *JACC* 2015; 66: 1766–75.
- Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, et al. Alcohol-mediated renal denervation using the peregrine system infusion catheter for treatment of hypertension. *JACC Cardiovascular Interventions* 2020; 13: 471–84.
- Paz MA, de-La-Sierra A, Saez M, et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4071.
- Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *Eur Heart J* 2015; 36: 576–9.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, et al. Effects of renal denervation documented in the Austrian National Multicentre Renal Denervation Registry. *PLoS one* 2016; 11: e0161250.
- 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.
- Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal denervation in high-risk patients with hypertension. *JACC* 2020; 75: 2879–88.
- Alsharari R, Lip GYH, Shantsila A. Assessment of arterial stiffness in patients with resistant hypertension: Additional insights into the pathophysiology of this condition? *Am J Hypertens* 2020; 33: 107–15.
- Ewen S, Ukena C, Linz D, et al. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 193–9.
- Fengler K, Rommel KP, Hoellriegel R, et al. Pulse wave velocity predicts response to renal denervation in isolated systolic hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005879.
- Zuern CS, Eick C, Rizas KD, et al. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *JACC* 2013; 62: 2124–30.
- Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, et al. Blood pressure changes after renal denervation are more pronounced in women and nondiabetic patients: findings from the Austrian Transcatheter Renal Denervation Registry. *J Hypertens* 2019; 37: 2290–7.
- Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J* 2020; 41: 1588–99.
- Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: data from SPYRAL HTN-OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 743–51.
- Weber T, Kellermeir J, Witberg KT, et al. Changes in renal artery dimensions are associated with clinical response to radiofrequency renal denervation: a series of studies using quantitative angiography and intravascular ultrasound. *J Hypertens* 2017; 35: 2069–76.
- Lu J, Wang Z, Zhou T, et al. Selective proximal renal denervation guided by autonomic responses evoked via high-frequency stimulation in a pre-clinical canine model. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e001847.
- Tsioufis KP, Feyz L, Dimitriadis K, et al. Safety and performance of diagnostic electrical mapping of renal nerves in hypertensive patients. *Euro-Intervention* 2018; 14: e1334–e1342.
- Schmieder RE, Kandzari DE, Wang TD, et al. Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension. *J Hypertens* 2021; 39: 162–8.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Weber T, Arbeiter K, Ardelt F, et al. [Austrian Consensus on High Blood Pressure 2019]. *Wi Ki Wo* 2019; 131: 489–590.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

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](#)