Internist
https://doi.org/10.1007/s00108-021-01242-3
Angenommen: 13. Dezember 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion
M. Wehling, Mannheim

Renale Denervation

Wirklich eine Alternative zu Blutdrucksenkern?

Kristina Striepe · Mario Schiffer · Roland Schmieder
Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinik Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Zusammenfassung

Seit der Veröffentlichung der aktuellen Leitlinien im Jahr 2018 wurden insgesamt 5 Sham-kontrollierte Studien mit hoher Qualität zur renalen Denervation durchgeführt und die Ergebnisse veröffentlicht. Diese 5 Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit der renalen Denervation, die den Kenntnissen der Clinical Consensus Conference entsprechen, eindeutig. Somit ist eine Anpassung des Stellenwerts der renalen Denervation in der leitliniengerechten Blutdrucktherapie dringend erforderlich. Aus diesem Grund wurde das Positionspapier der Arbeitsgruppe der europäischen Bluthochdruckliga zum aktuellen Stand der renalen Denervation erarbeitet. Es kann mit einer zeitnahen Zulassung dieses Verfahrens gerechnet werden. In Deutschland gibt es eine DRG für die renale Denervation, die wegen der fehlerhaften Symplicity-3-Studie ausgesetzt wurde. Durch einen strukturierten Prozess der Einführung der renalen Denervation in die Praxis soll diese DRG wiederbelebt werden. Es wird dann gemeinsame Aufgabe der behandelnden Ärzte und der zertifizierten Zentren sein, hierfür geeignete Patienten zu identifizieren. Die Bluthochdrucktherapie wird auch in Zukunft aus den 3 Säulen Lifestyle-Maßnahmen, medikamentöse Therapie und interventionelle Therapie bestehen. Dies sollte nicht kompetitiv (Was ist besser?), sondern alternativ (Patientenpräferenz) und additiv (Blutdruckkontrolle ist das Ziel) betrachtet werden. Es ist Aufgabe der behandelten Ärzte, dem Patienten das ideale Therapiekonzept anzubieten. Die renale Denervation wird die medikamentöse Therapie dabei nicht ersetzen können, aber zur Reduktion der Medikamentenlast führen und die Adhärenz der Patienten erhöhen. Sie wird in der modernen Bluthochdrucktherapie auch bei speziellen Patientengruppen zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Schlüsselwörter
Bluthochdruck · Arterielle Hypertonie · Sympathisches Nervensystem · Medikamentöse Therapie · Leitlinien

Hintergrund

Bluthochdruck ist der wichtigste veränderbare Risikofaktor für Mortalität weltweit. Fast 10 Mio. Todesfälle weltweit sind jährlich durch erhöhte Blutdruckwerte verursacht, ebenso wie über 200 Mio. verlorene gesunde Lebensjahre („disability-adjusted life years“, DALY; [1]).

Allein in Deutschland haben etwa 30 Mio. Bürger eine arterielle Hypertonie. Etwa die Hälfte der Betroffenen erreicht jedoch die geforderten Blutdruckziele nicht – teils, weil sie nichts davon wissen, und teils, weil sie unzureichend behandelt sind. Auch die weltweiten Zahlen der kontrollierten Hypertonie sind unbefriedigend: Weniger als 40 % der behandelten Hypertoniker sind kontrolliert [2].

Die Folgen der erhöhten Blutdruckwerte sind schwerwiegend: kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Herzinsuffizienz, gefolgt von Herzinfarkt, plötzlicher Herztod und periphere arterielle Erkrankung, aber auch chronische Nierenerkrankung [3]. Zur Vermeidung

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Published online: 14 January 2022

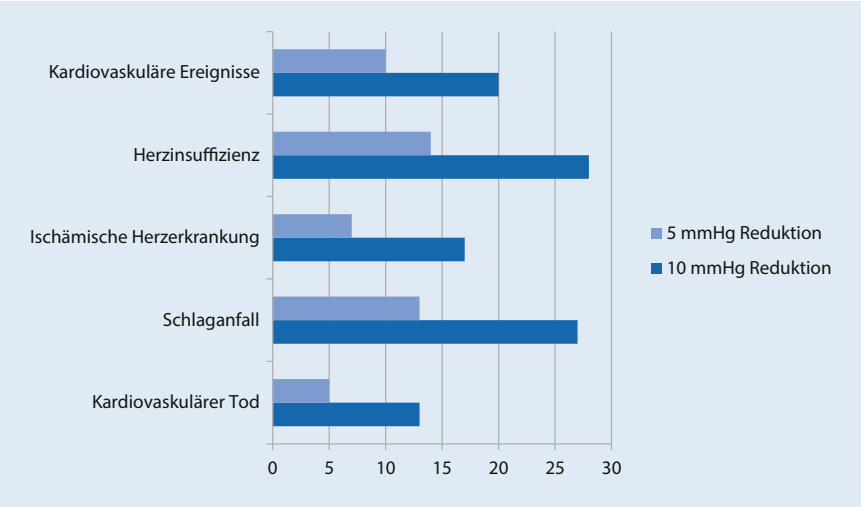

Abb. 1 ▲ Relative Risikoreduktion (%) proportional zum Abfall des systolischen Blutdrucks. (Mod. nach [5, 6])

hypertoniebedingter Endorganschäden sollten die aktuell empfohlenen Blutdruckziele erreicht werden. Die Blutdruckziele, die in der Praxisblutdruckmessung empfohlen werden, wurden in den 2018 veröffentlichten Leitlinien der ESC/ESH/DGK/DHL (European Society of Cardiology, European Society of Hypertension, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Hochdruckliga) wie folgt festgelegt: In der Altersgruppe 18–65 Jahre sollte das Ziel 120–130/70–79 mm Hg sein und in der Gruppe der > 65-Jährigen 130–139/70–79 mm Hg – soweit dies vom Patienten toleriert wird [4].

Wie wichtig eine Blutdrucksenkung zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist, macht auch ◘ **Abb. 1** deutlich.

In der 2016 veröffentlichten Metaanalyse, die mehr als 600.000 Patienten umfasst, zeigte sich eine beeindruckende Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen nach Reduktion des Blutdrucks um 10 mm Hg. Insgesamt sieht man eine 20 %ige Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch 10 mm Hg Blutdrucksenkung; das Schlaganfallrisiko sinkt um 27 % und das Risiko für eine Herzinsuffizienz um 28 % [6]. Im Jahr 2021 wurde eine weitere Studie mit fast 350.000 Patienten veröffentlicht. Diese zeigte, dass auch schon eine geringere Blutdrucksenkung von 5 mm Hg eine deutliche Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität mit sich bringt. Bereits eine Senkung des Blutdrucks um nur 5 mm Hg systolisch reduzierte die Rate an kardiovaskulären Ereignissen um 10 %, das Schlaganfallrisiko konnte um 13 % gesenkt werden und das Risiko einer Herzinsuffizienz sank um 14 % [5]. Diese Metaanalysen verdeutlichen die Notwendigkeit einer Blutdrucksenkung. Die Ergebnisse sind unabhängig vom Ausgangsblutdruck und der kardiovaskulären Vorgeschichte.

Wie kann eine Absenkung des Blutdrucks in den geforderten Zielblutdruckbereich erreicht werden, und wann sollte mit einer Therapie begonnen werden? Sowohl die deutschen als auch die europäischen Leitlinien betonen, dass für die Entscheidung „wann und wie ein Patient behandelt werden sollte" immer auch das gesamte kardiovaskuläre Risiko des Patienten mit einzubeziehen ist [7, 8].

Die Therapie der arteriellen Hypertonie umfasst unseres Erachtens nach 3 Säulen. An erster Stelle sollten – auch laut Leitlinien – immer Lifestyle-Maßnahmen stehen. Hierzu zählen Gewichtsreduktion, körperliche Betätigung, der Verzicht auf übermäßigen Salz- und Alkoholkonsum und Stressreduktion.

» Lifestyle-Maßnahmen, medikamentöse und interventionelle Therapie sind die 3 Säulen der Behandlung

Wenn Lifestyle-Maßnahmen nicht zum gewünschten Erfolg führen oder nicht ausreichend sind, um die Blutdruckzielwerte zu erreichen, kann auf eine inzwischen breite Auswahl an medikamentösen Therapien zurückgegriffen werden. Hier hat sich in den letzten Jahren eine ganz klare Präferenz zum Einsatz von Kombinationspräparaten entwickelt und wird auch so in den Leitlinien empfohlen. Die meisten Patienten benötigen zum Erreichen der Zielblutdruckwerte ohnehin eine Kombination aus zwei oder mehr Wirkstoffen. Der Einsatz von Kombinationspräparaten („single-pill combination") führt zu einer höheren Adhärenz und damit auch zu einer besseren Blutdrucksenkung. Neue Analysen aus AOK-Versorgungsdaten konnten erstmalig auch zeigen, dass die Kombinationstherapie die Mortalität senkte, im Vergleich zur Gabe der Wirksubstanzen als jeweilige Einzelpille.

Jedoch führt auch eine breite Auswahl an medikamentösen Möglichkeiten nicht immer zum Erfolg, so dass nur etwa 50 % der Patienten ihren Zielblutdruck erreichen. Wenn eine Dreifachtherapie in maximaler oder maximal tolerierter Dosierung einschließlich eines Diuretikums nicht zu einer Blutdrucksenkung < 140/90 mm Hg führt, spricht man von einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie. Bei diesen Patienten sollte auch immer eine *Weißkittelhypertonie* durch häusliche Blutdruckmessungen oder durch eine Langzeitblutdruckmessung ausgeschlossen werden, bevor man von „therapieresistent" spricht.

Oft ist bei diesen Patienten der zusätzliche Einsatz interventioneller Methoden zur Bluthochdrucktherapie notwendig, um die geforderten Blutdruckziele zu erreichen. Hierbei hat in den letzten Jahren die renale Denervation deutlich an Stellenwert gewonnen und ist inzwischen die am weitesten entwickelte interventionelle Methode zur Blutdruckreduktion. Anfangs wurden mittels renaler Denervation lediglich Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie behandelt – sog. *Rescue-Patienten*, bei denen die medikamentöse Therapie weitestgehend ausgeschöpft war. In die ersten Studien zur renalen Denervation – Symplicity 1, 2 und 3 – wurden demnach Patienten mit Blutdruckwerten > 160 mm Hg systolisch unter mindestens 3-fach-Therapie eingeschlossen. In den letzten Jahren hat sich der Schwerpunkt der renalen Denervation

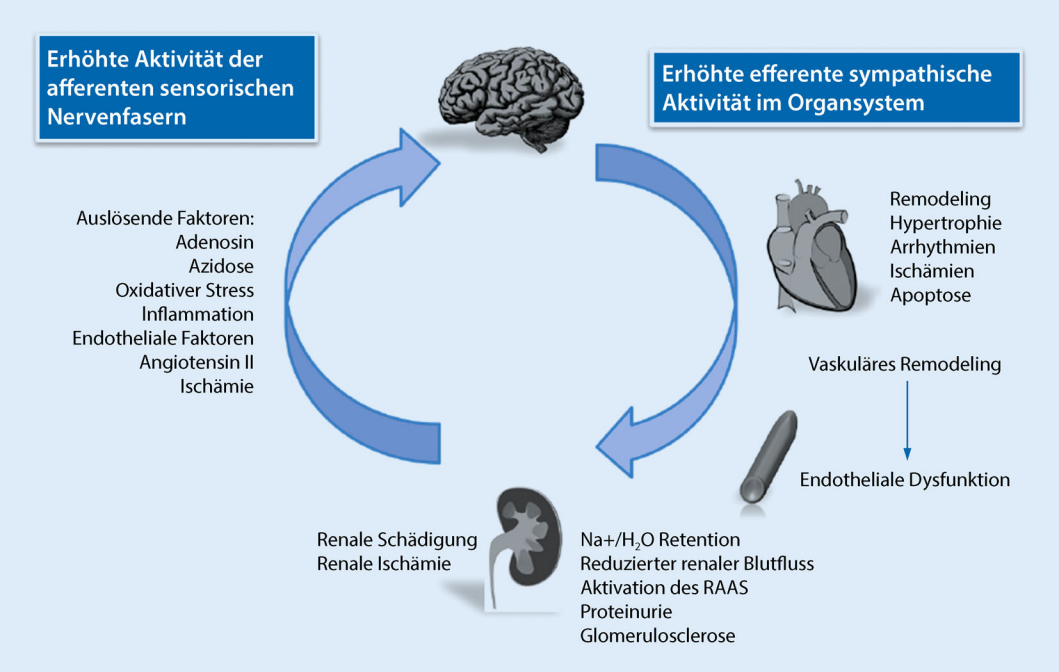

Abb. 2 ◄ Effekte des renalen zerebralen Zusammenspiels auf die zentrale und periphere sympathische Aktivität. *RAAS* Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Mit freundlicher Genehmigung der Medicom Verlags GmbH aus [15])

verlagert: Heute werden in den Studien überwiegend Patienten mit einer unkontrollierten Hypertonie behandelt, die im Regelfall 1–3 Blutdruckmedikamente einnehmen und darunter einen unkontrollierten Blutdruck haben. Der Stellenwert der renalen Denervation hat sich damit in den letzten Jahren deutlich verlagert und wird heute nicht nur als *Rescue*-Maßnahme angesehen, sondern wird schon früher als mögliche Behandlungsoption in die Bluthochdrucktherapie integriert.

Im Folgenden sollen der aktuelle wissenschaftliche Stand und der Erfolg dieser interventionellen Methode ebenso wie der aktuelle Stellenwert in der Bluthochdrucktherapie und das Identifizieren geeigneter Patienten erläutert werden.

Rationale der renalen Denervation

Die renale Denervation, auch Nierennervenablation genannt, als interventionelle Therapiemöglichkeit der arteriellen Hypertonie hat das Ziel, die afferenten sensorischen und efferenten sympathischen Nervenfasern von und zur Niere zu unterbrechen. Dies erfolgt als minimal-invasiver Eingriff mittels Katheter, der über die Leiste eingeführt wird. Inzwischen wurden verschiedene Katheter für die renale Denervation entwickelt, die entweder mittels Radiofrequenzenergie, Ultraschallenergie oder auch durch Alkoholinjektion in den perivaskulären Raum die Nervenaktivität unterbinden. Mit Hilfe dieser Katheter wird eine renale Sympathektomie durchgeführt, so dass die afferenten sensorischen Signale zum zentralen Nervensystem und die efferente Aktivität zur Niere reduziert werden [9, 10].

Es gibt ein renales zerebrales Zusammenspiel, das sich auf die zentrale und periphere sympathische Aktivität im gesamten Organismus auswirkt. Man weiß schon lange, dass eine erhöhte Aktivität der afferenten sensorischen Nerven von der Niere zum Hypothalamus zu einer erhöhten efferenten sympathischen Aktivität in allen Organsystemen führt [11]. Umgekehrt führt der efferente sympathische Signalweg an die Nieren über 3 Mechanismen zu einem Blutdruckanstieg: erhöhte Reninfreisetzung aus den juxtaglomerulären Zellen durch Stimulation der β-1-Adrenozeptoren, Erhöhung des vaskulären Widerstands in den Nierengefäßen durch Stimulation der α-1A-Adrenozeptoren (die Folge ist eine reduzierte Nierenperfusion) und eine gesteigerte tubuläre Natrium- und Wasserreabsorption durch Stimulation der α-1B-Adrenozeptoren im proximalen Tubulus der Nieren [12, 13]. Man geht davon aus, dass eine erhöhte renale sympathische Aktivität einer der Hauptfaktoren bei der Entwicklung und Progression der arteriellen Hypertonie ist.

Weiterhin findet man aber auch eine erhöhte sympathische Aktivität im zentralen Nervensystem, die von der Niere mitreguliert wird.

Auslösende Faktoren für eine erhöhte afferente sensorische Aktivität sind beispielsweise eine renale Ischämie, Inflammation oder oxidativer Stress. Diese erhöhte sympathische Aktivität im zentralen Nervensystem führt dann zu einem erhöhten sympathischen Output in den Organsystemen. Unter anderem kommt es in der Folge zum Fortschreiten von Herz- und Nierenschädigung [13, 14]. Das Zusammenspiel ist in ◘ **Abb. 2** veranschaulicht.

Die Nierennervenablation unterbricht damit das renal-zerebrale Zusammenspiel, indem sie zum einen zu einer Reduktion der efferenten sympathischen Aktivität führt, und zum anderen, indem sie die Aktivität der afferenten sensorischen Nervenfasern zum zentralen Nervensystem und damit den Output in die Organsysteme reduziert [14, 16–18].

Evidenz der renalen Denervation

In den aktuellen europäischen Leitlinien aus dem Jahr 2018 zur Behandlung der arteriellen Hypertonie wird die Durchführung der renalen Denervation noch kon-

trovers diskutiert. Die interventionelle Therapie der Hypertonie mittels renaler Denervation wurde damals als Routinetherapie nicht empfohlen, sondern lediglich im Rahmen von klinischen Studien und randomisierten klinischen Prüfungen bis weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit dieses Verfahrens zur Verfügung stehen [4].

Seit Veröffentlichung der Leitlinien 2018 konnten im Rahmen von weltweit durchgeführten klinischen Studien viele Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit dieses Verfahren gesammelt werden. Diese Daten stehen jetzt zur Verfügung, so dass der Stellenwert der renalen Denervation in der Standardversorgung der arteriellen Hypertonie neu eingeordnet werden muss. Aufgrund dieser Daten wurde auch bereits Mitte 2021 ein Update mittels eines Konsensusdokuments der Europäischen Hochdruckgesellschaft im *Journal of Hypertension* veröffentlicht [19].

Studien der ersten Generation

Die ersten Sham-kontrolliert durchgeführten Studien („Sham" bedeutet Scheinbehandelt), um die Wirksamkeit dieses Verfahrens zu belegen, lieferten kontroverse Daten und Ergebnisse. In einer Metaanalyse aus 11 Pilotstudien ergab sich sogar, dass eine signifikante Senkung des Blutdrucks nicht erreicht werden konnte [20]. Auch in der Symplicity-HTN-3-Studie wurde beispielsweise der primäre Endpunkt, eine signifikante Blutdruckreduktion bei therapieresistenten Hypertonikern, verfehlt [21].

Aufgrund dieser kontroversen und teils schlechten Ergebnisse der Studien wurde eine zweite klinische Konsensuskonferenz der katheterbasierten Hypertonietherapie einberufen. Experten diskutierten ausführlich, warum die Symplicity-HTN-3-Studie die Wirksamkeit der renalen Denervation nicht belegen konnte. Hier ergaben sich einige Faktoren: Auswahl der Studienpatienten, Änderung in der Medikamentenverordnung und Adhärenz, mangelnde Erfahrung der durchführenden Anwender und keine optimale Durchführung mit den Kathetern der 1. Generation [22, 23]. In dieser Konsensuskonferenz wurden dann Empfehlungen für ein standardisiertes Vorgehen der katheterbasierten Hypertoniebehandlung festgelegt [22].

Studien der zweiten Generation

Nachdem es bei den Studien der ersten Generation zu kontroversen Ergebnissen der Wirksamkeit kam und die Metaanalysen keine überzeugende Blutdrucksenkung nach erfolgter renaler Denervation zeigten [20, 24], wurden die Studiendesigns optimiert, die Kathetertechnik verbessert und auch die Patientenselektion verfeinert. Die Kathetertechnologie und -technik wurden dahingehend angepasst, dass die renale Denervation wirkungsvoller wird (inkomplette renale Denervation war sicher eins der Hauptprobleme der Symplicity-HTN-3-Studie; [25]). Zudem wurden die Kriterien zur Durchführung dieser Studien überarbeitet (z. B. Sham-kontrolliert, Messung der Patientenadhärenz mittels Urintest), die Einschlusskriterien für die Patienten strenger und die Run-in-Phase systematisch kontrolliert [19]. Um eine vollständige Denervation der Nieren mittels renaler Denervation zu erzielen, scheint es zudem wichtig zu sein, auch akzessorische Nierenarterien mit zu behandeln, falls dies aufgrund des Gefäßdurchmessers möglich ist, da sich auch hier afferente und efferente Nervenfasern befinden [19].

Entsprechend dieser Empfehlungen wurden nun Studien durchgeführt, welche die Wirksamkeit der renalen Denervation durch einen deutlichen Abfall des ambulanten 24-h-Blutdrucks und des Praxisblutdrucks belegten [23]. Zunächst führte man 3 randomisiert Sham-kontrollierte renale Denervationsstudien durch (Spyral HTN-Off Med, Spyral HTN-On Med und Radiance-HTN Solo; [9, 24, 26, 27]). Diese Studien lieferten beständige und bedeutsame Ergebnisse bezüglich der Senkung des ambulanten Blutdrucks und des Praxisblutdrucks nach kurzer (2–3 Monate) und mittlerer (6 Monate) Zeit mittels Radiofrequenzenergie und Ultraschallenergie. Ernsthafte Nebenwirkungen ergaben sich bei den Studien nicht. Diese Studien wurden bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie durchgeführt, die keine Blutdruckmedikation einnahmen (Spyral HTN-Off Med, Radiance-HTN Solo) und bei Patienten, die Blutdruckmedikation einnahmen (Spyral HTN-On Med; [23]). Inzwischen liegen auch noch Ergebnisse weiterer Studien vor. Diese bestätigen die blutdrucksenkende Wirkung der renalen Denervation (Radiance-HTN Trio und Spyral HTN Off Med Pivotel), so dass insgesamt 5 scheinbehandelte randomisierte Studien, bei denen entweder behandelte Hypertoniker oder nichtbehandelte Hypertoniker mit einer unkontrollierten Hypertonie eingeschlossen wurden, die Wirksamkeit der renalen Denervation bestätigen [19].

Der blutdrucksenkende Effekt in der Praxisblutdruckmessung nach renaler Denervation im Vergleich zur Sham-Gruppe ist in **Abb. 3** gezeigt. Die Einschlusskriterien für diese Studien sind ähnlich, alle Patienten haben eine primäre arterielle Hypertonie, die unkontrolliert ist.

Bei diesen 5 Sham-kontrollierten Studien kam es in der Praxisblutdruckmessung nach renaler Denervation in der Behandlungsgruppe zu einem stärkeren Blutdruckabfall als in der Kontrollgruppe. Der Abfall in der Behandlungsgruppe lag systolisch in der Praxisblutdruckmessung zwischen −9,0 und −10,8 mm Hg und diastolisch zwischen −5,0 und −5,5 mm Hg [19]. Auch beim ambulanten Blutdruck zeigte sich eine signifikante Senkung nach renaler Denervation. Der Abfall des ambulanten Blutdrucks lag systolisch zwischen −4,7 und −9,0 mm Hg und diastolisch zwischen −3,7 und −6,0 mm Hg [19]. Die Bedeutung und Relevanz dieser Blutdrucksenkung im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde bereits weiter oben verdeutlicht.

» Radiofrequenzenergie und endovaskulärer Ultraschall sind die am häufigsten verwendeten Technologien

Somit konnte gezeigt werden, dass die renale Denervation mittels Radiofrequenzenergie und Ultraschallenergie effektiv im Rahmen von randomisierten Studien unter Verwendung der Katheter der 2. Generation ist. Der Effekt bestätigte sich bei Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie ebenso wie bei Patienten mit schwerer Hypertonie [19]. In Zukunft gilt es, bezüglich der renalen Denervation auch zu klären, ob es einen Unterschied bezüglich der verwendeten Technologien gibt. Für die renale Denervation sind die Radiofrequenzenergie und der endovaskulä-

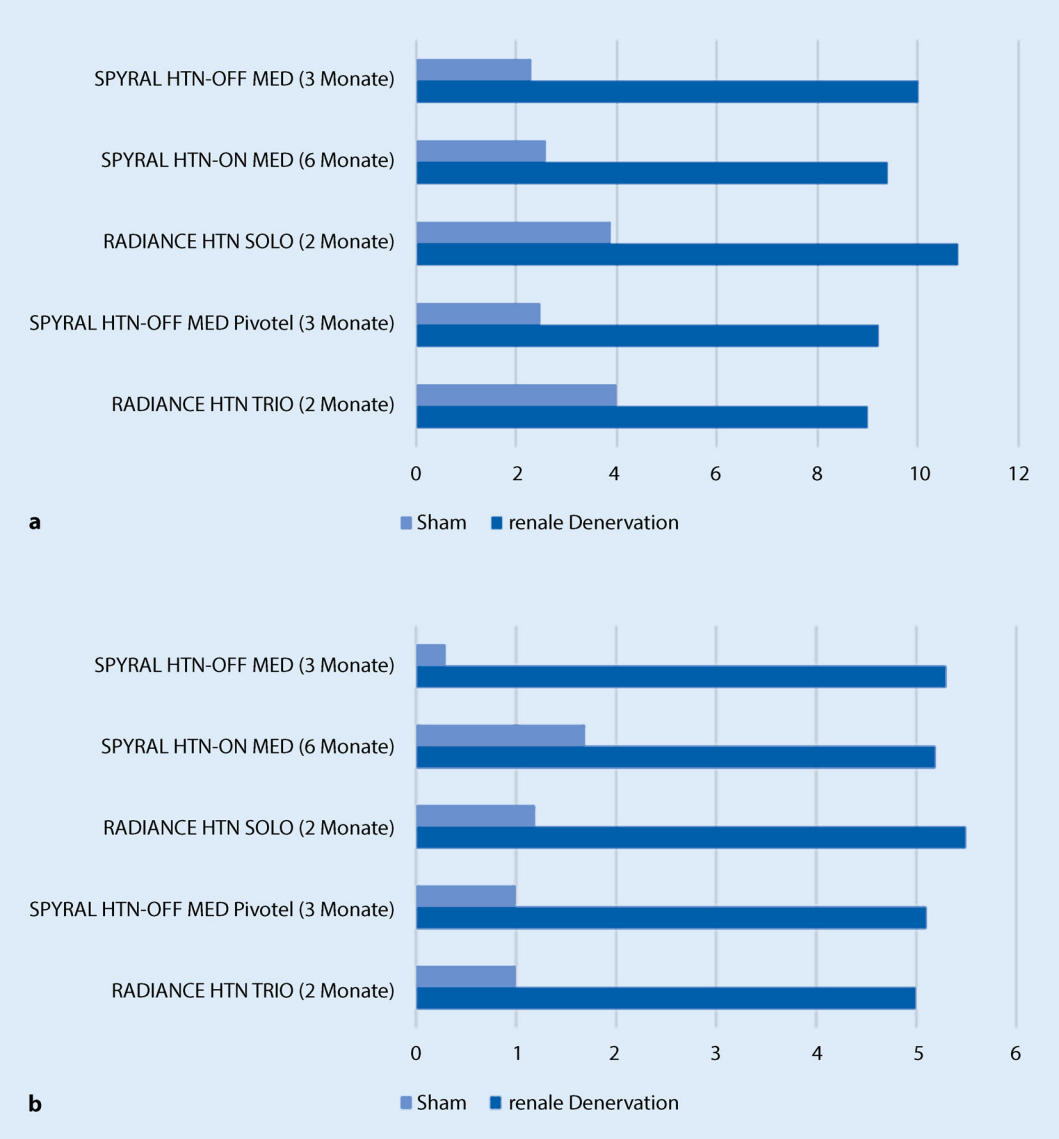

Abb. 3 ◄ Abfall des systolischen (**a**) und diastolischen (**b**) Praxisblutdrucks nach renaler Denervation im Vergleich zu Sham. (Nach [9, 26–29])

re Ultraschall die am meisten verwendeten Technologien in den aktuellen Studien [19]. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Blutdruckreduktion gesehen im Vergleich der Radiofrequenzablation der Hauptarterien und Seitenäste (Spyral HNT-Off Med, Spyral HTN-On Med und Spyral HTN Off-Med Pivotel) mit der Ablation mittels Ultraschallenergie (Radiance-HTN Solo und Radiance-HTN Trio; [19]). Das peregrine Kathetersystem, das hochprozentigen Alkohol in den perivaskulären Raum mittels Mikronadeln injiziert, hat auch eine signifikante Blutdrucksenkung gezeigt [30]. Sham-kontrollierte Studien, die diesen Effekt bestätigen sollen, laufen gerade noch (Target BP Off-Med und Target BPI). Diese Studien werden ebenfalls bei Patienten mit und ohne Blutdruckmedikation durchgeführt. Erste Ergebnisse mit diesem Katheter zeigen bereits, dass es bei 45 Patienten mit einer unkontrollierten Hypertonie mit mehrfach antihypertensiver Medikation nach beidseitiger Injektion von 0,6 ml Alkohol in der Praxisblutdruckmessung und in der ambulanten Blutdruckmessung nach 6 Monaten zu einem signifikanten Abfall gekommen ist [23, 30].

Es ist also in naher Zukunft mit weiteren Daten von Studien zu rechnen, die aktuell noch durchgeführt werden. Diese Studien werden wieder wie bereits erwähnt bei Patienten mit und ohne Blutdruckmedikation durchgeführt (Target BP-Off, Target BPI, Spyral Med On, Radiance II).

Es gibt ein internationales, multizentrisches Register, das sog. Global Symplicity Register GSR (Global prospective registry for sympathetic renal denervation in selected indications through 3 years registry). In dieses Register wurden inzwischen fast 3000 Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren eingeschlossen und über 3 Jahre nachbeobachtet. Die renale Denervation wurde bei diesen Patienten mittels Radiofrequenzenergie durchgeführt. Letztes Jahr wurden 3-Jahres-Daten aus diesem Register veröffentlicht. Bei 2652 Patienten führte man auch eine Subgruppenanalyse durch. Es zeigt sich bei älteren Patienten über 65 Jahre, bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Ri-

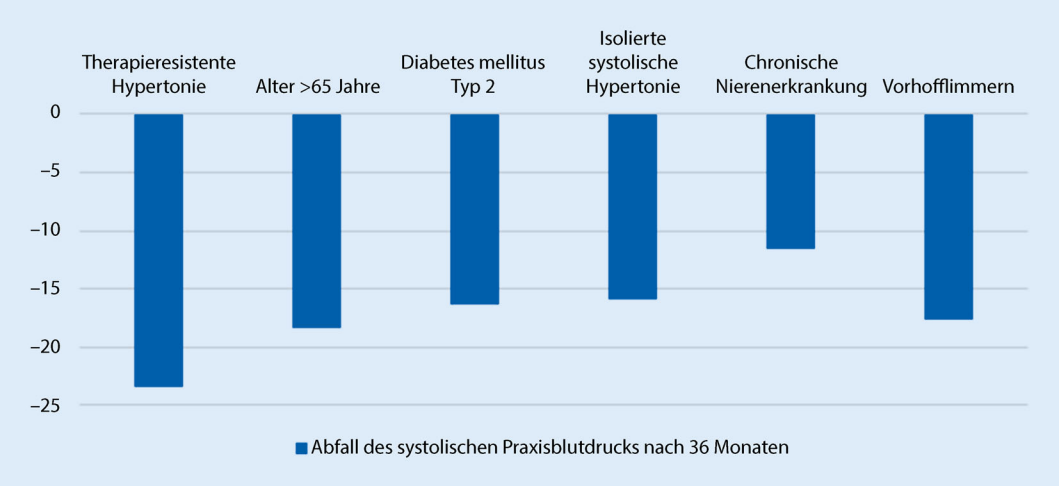

Abb. 4 ◄ Abfall des systolischen Praxisblutdrucks 36 Monate nach renaler Denervation bei verschiedenen Subgruppen. (Nach [31])

siko, bei Patienten mit Diabetes und bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie und isoliert systolischer Hypertonie eine signifikante Senkung des Praxisblutdrucks und des ambulanten 24-h-Blutdrucks [31]. Der blutdrucksenkende Effekt der renalen Denervation zeigt sich somit nicht nur bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, sondern kann auch in allen anderen Subgruppen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bestätigt werden (◘ **Abb. 4**).

Wie wichtig ein sauberes Studiendesign ist, zeigen die Ergebnisse zweier weiterer Studie: Reduce-HTN-Reinforce-Studie (Radiofrequenz) und Require-Studie (Ultraschall). Die Ergebnisse der Reinforce-Studie sind nicht eindeutig zu interpretieren, da die Studie nach Einschluss von 50 Patienten vorzeitig beendet wurde. Hier ergab sich 8 Wochen nach Ablation kein signifikanter Blutdruckunterschied zwischen der Behandlungs- und der Sham-Gruppe [32]. Auch in der Require-Studie ergab sich bei therapieresistenter arterieller Hypertonie kein signifikanter Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen Behandlungsgruppe und Sham-Gruppe [33]. Dies lag zum Teil darin begründet, dass auch Patienten mit biochemisch vermutetem Hyperaldosteronismus eingeschlossen wurden. Zudem waren Ärzte und Studienschwestern, die die Patienten betreuten, nicht verblindet, so dass es möglicherweise zu einer entscheidenden Voreingenommenheit gekommen ist. Ebenso wurde die Adhärenz während der ersten 3 Monate nicht mittels urintoxikologischer Untersuchung ermittelt. Alles in allem zeigt sich, dass ein sauberes Studiendesign essenziell ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten (Editorial Comment, R.E. Schmieder und A. Bosch, online veröffentlicht 2021 in Hypertension Research, printed March 2022).

Im Erlanger Qualitätsregister wurden die Daten der in diesem Zentrum behandelten Patienten der letzten 10 Jahre ausgewertet. Der Ausgangsblutdruck vor renaler Denervation war bei den 189 mit renaler Denervation behandelten Patienten im Durchschnitt 157/90 mm Hg. Nach 6 Monaten zeigte sich bei diesen Patienten ein Blutdruckabfall auf 143/82 mm Hg, und nach 12 Monaten ergab sich bei 144 ausgewerteten Patienten ein Abfall des Blutdrucks auf 140/81 mm Hg. Die Erlanger Daten zeigen somit sogar einen Blutdruckabfall 12 Monate nach renaler Denervation von –17/–9 mm Hg. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen des weltweiten Global Symplicity Registers.

Sicherheit der renalen Denervation

Im Positionspapier der europäischen Gesellschaft für Hypertonie kommen die Experten zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es bis auf ein paar wenige Komplikationen durch den femoralen Zugang (Hämatom, Pseudoaneurysma) zu keinen akuten Nebenwirkungen in den Sham-kontrollierten Studien kam, so dass die renale Denervation als sichere endovaskuläre Intervention angesehen werden kann [19].

Es ergab sich kein relevanter Unterschied in den Sham-kontrollierten Studien bezüglich der Häufigkeit von relevanten Nebenwirkungen in der Gruppe der Patienten, die eine renale Denervation erhielten und denen die in der Sham-Gruppe waren [19, 34]. Von 2 Studien gibt es auch Langzeitergebnisse bezüglich der Sicherheit der renalen Denervation, nämlich von der Radiance-HTN-Solo-Studie über 12 Monate und vom Global Symplicity Register über 3 Jahre. Bei der Auswertung ergaben sich hierbei keine Bedenken bezüglich der Sicherheit der renalen Denervation [19, 31, 35].

Auch in einer Metaanalyse, die speziell Nebenwirkungen bezüglich der Nierenarterie auswertete, lag die errechnete jährliche Inzidenz eine Nierenarterienstenose, die mittels Stent versorgt werden musste, bei 0,2 %. Diese Inzidenz ist mit der natürlichen Inzidenz bei Patienten mit Bluthochdruck, die keine renalen Denervation erhalten haben, vergleichbar [19, 36]. In einer Untersuchung des Erlangern Qualitätsregisters, in der 51 Patienten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) etwa ein Jahr nach renaler Denervation untersucht wurden, zeigte sich, dass es weder zu einer neuen Nierenarterienstenose noch zu einer Verschlechterung einer leichtgradig vorbestehenden Nierenarterienstenose gekommen war. Des Weiteren konnten in dieser Studie keine Perfusionsdefizite in den Nieren gefunden werden, und die Nierenfunktion (eGFR) war erhalten geblieben [37]. In einer Metaanalyse von 48 Studienkohorten zeigte sich ebenfalls 9 Monate nach Nierennervenablation keine statistisch signifikante Veränderung der eGFR [34].

Klinik

Vorgehen in der Praxis

Zunächst müssen geeignete Patienten zur Durchführung einer renalen Denervation identifiziert werden. Hier sollte immer der Patientenwunsch berücksichtigt werden. Zur Patientenpräferenz bezüglich der Hypertoniebehandlung gibt es eine Befragung in Deutschland mit 1011 Patienten. Von den Patienten, die noch keine Medikation zur Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt der Befragung eingenommen haben, würden 38,2 % eine renalen Denervation gegenüber dem Beginn einer antihypertensiven Medikation bevorzugen. Von den Patienten, die bereits antihypertensive Medikamente einnehmen, bevorzugen 28,2 % eine renale Denervation vor einer Erhöhung der Medikamente. Über 40 % der Befragten würden eine renalen Denervation durchführen lassen, wenn sie anschließend keine oder keine zusätzliche antihypertensive Medikation mehr einnehmen müssten. 30 % der Befragten präferieren eine renale Denervation, wenn sie sich 100 % sicher wären, dass eine Blutdrucksenkung von mindestens 10 mm Hg erzielt wird. Das höchste Vertrauen in der Entscheidung der Patienten, ob sie sich für eine renale Denervation entscheiden sollten, wurde der Empfehlung des behandelnden Arztes beigemessen [38]. Diese Zahlen zeigen, dass eine große Anzahl der Patienten sich für eine renale Denervation entscheiden würde und der Patientenwunsch zur Durchführung einer renalen Denervation bei vielen Patienten besteht.

» Die renale Denervation sollte nur in spezialisierten Zentren erfolgen

Die renale Denervation sollte nach dem 4-Augen-Prinzip nur in Zentren mit einer Expertise zur Behandlung der arteriellen Hypertonie erfolgen, am besten in für die renale Denervation zertifizierten Zentren. Die zertifizierten Zentren haben eine Expertise in interventionellen angiographischen Untersuchungen (interventionelle Eingriffe an den Nierenarterien > 25/Jahr). In diesen Zentren sollte dann das weitere Vorgehen koordiniert werden und am besten alle beteiligten Fachdisziplinen integriert sein (Hypertensiologie, Kardiologie, Nephrologie, und Radiologie).

Bevor man sich für die Durchführung einer renalen Denervation entscheidet, sollten immer sekundäre Ursachen einer arteriellen Hypertonie, wie beispielsweise eine Nierenarterienstenose oder ein Hyperaldosteronismus, ausgeschlossen werden. Des Weiteren sollte keine *Weißkittelhypertonie* vorliegen – zum Ausschluss ist eine Langzeitblutdruckmessung oder Selbstmessungen der Patienten erforderlich. Auch der Medikamentenplan muss sorgfältig überprüft und entsprechend der aktuellen Empfehlungen der Leitlinien angepasst werden, am besten in Form eines Kombinationspräparates. Es sollten auch immer alle Lifestyle-Maßnahmen mit dem Patienten erneut besprochen werden.

Derzeit ist es immer noch eine Herausforderung, Patienten zu identifizieren, die am meisten von einer interventionellen Therapie profitieren, im Sinne einer guten Blutdruckantwort nach renaler Denervation. Bei der Auswahl geeigneter Patienten sollte nicht nur das Blutdruckziel und das kardiovaskuläre Risikoprofil berücksichtig werden, sondern auch die Adhärenz der Patienten und die Patientenpräferenz. Der einzige verlässliche Prädiktor für die Blutdrucksenkung nach renaler Denervation scheint die Höhe des Blutdrucks vor dem Eingriff zu sein. Nach 6 Monaten zeigte sich bei Patienten mit schwerer Hypertonie eine Senkung des systolischen Praxisblutdrucks von $-21{,}7 \pm 24{,}0$ ($n = 228$; $p < 0{,}0001$), bei Patienten mit milderer Hypertonie im Vergleich eine Senkung von $-15{,}3 \pm 19{,}5$ ($n = 55$; $p < 0{,}0001$; [39]). In **Abb. 5** ist das Vorgehen bei Patienten mit arterieller Hypertonie dargestellt.

Wie bereits erwähnt, scheint es keinen Unterschied bei den verschiedenen Subgruppen (ältere Patienten über 65 Jahre, Patienten mit Vorhofflimmern, Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, Patienten mit Diabetes sowie Patienten mit therapieresistenter Hypertonie und isoliert systolischer Hypertonie) bezüglich des blutdrucksenkenden Effekts der renalen Denervation zu geben, so dass die renale Denervation entsprechend dem Patientenwunsch jedem Patienten zugänglich gemacht werden und sie nicht nur therapieresistenten Patienten zur Verfügung stehen sollte. Der Fokus in zukünftigen Studien wird sicher auch vermehrt auf besondere Patientengruppen gelegt werden, und es werden auch weitere Untersuchungen der therapeutischen Effekte der renalen Denervation neben der Blutdrucksenkung erforderlich sein.

Im Folgenden wird auf eine besondere Patientengruppe eingegangen, für die eine gute Blutdruckeinstellung – die nicht immer mit Medikamenten erreicht werden kann – essenziell ist. Zudem gibt es bereits Hinweise für einen weiteren Nutzen dieser Patienten durch die renale Denervation.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Das wichtigste Ziel bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist es, das Fortschreiten der Nierenfunktionsverschlechterung zu verhindern. Bluthochdruck und chronische Niereninsuffizienz stehen in engem Zusammenhang: Zum einen ist Bluthochdruck eine der Hauptursachen für chronische Niereninsuffizienz [41], zum anderen führt chronische Niereninsuffizienz zu sekundärer arterieller Hypertonie [13]. Allerdings ist es gerade bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz schwierig, eine optimale Blutdruckeinstellung zu erreichen, wie erst kürzlich gezeigt werden konnte. In Deutschland erreichen weniger als 50 % der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz das geforderte Blutdruckziel. Bei der Hälfte der Patienten, die das Blutdruckziel nicht erreichen, liegt eine therapieresistente arterielle Hypertonie vor [13, 42].

Gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ergibt sich eine pathophysiologische Rationale zur Durchführung einer renalen Denervation: An der Entstehung und dem Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung scheint die sympathische Überaktivität eine wichtige Rolle zu spielen. Zusätzlich kann die sympathische Überaktivität die Entstehung einer arteriellen Hypertonie verursachen, und durch den entstandenen Bluthochdruck kann es dann zu einem Voranschreiten der Nierenfunktionsverschlechterung kommen. Das durch die chronische Niereninsuffizienz bereits erhöhte Risiko für Morbidität und Mortalität

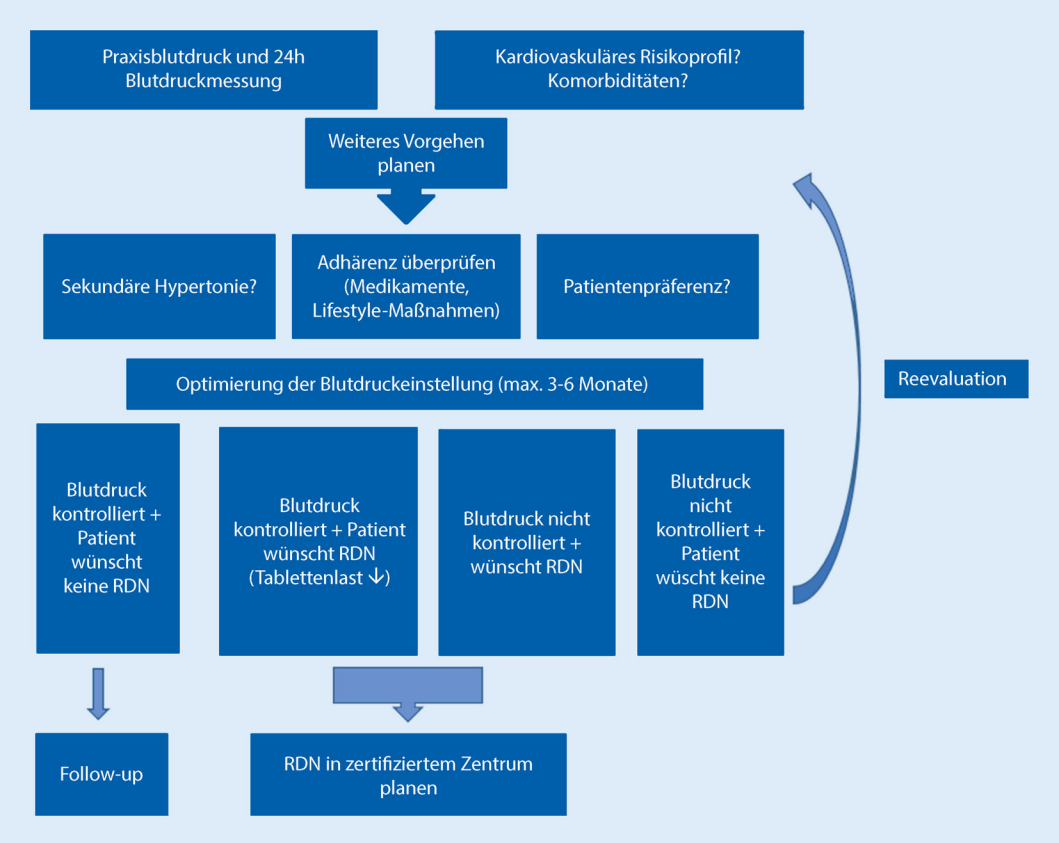

Abb. 5 ◄ Vorgehen bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck. *RDN* Renale Denervation (Mod. nach [40])

wird durch die sympathische Überaktivität zusätzlich gesteigert [43–45].

Nun müssen weitere Daten gesammelt werden, um die renale Denervation auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu etablieren. Erste Daten lassen jedoch wie erwähnt vermuten, dass gerade Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz von der Durchführung einer renalen Denervation profitieren könnten. Bereits in den Sham-kontrollieren Studienregistern und in den Metaanalysen wurden auch Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 3a und b eingeschlossen. Hier ergab sich bisher kein Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Ablation, das heißt, die Sicherheit der renalen Denervation bezüglich der Nierenfunktion ist gegeben [39]. Die bisher explizit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durchgeführten Studien umfassen alle nur kleine Fallzahlen, so dass jetzt größer angelegte Studien zur Etablierung des Verfahrens bei dieser Patientengruppe notwendig sind. Hierzu ist jetzt die deutschlandweite erste Studie zur renalen Denervation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gestartet – die sog. RDN-CKD(Renal Denervation – Chronic Kidney Disease)-Studie. In dieser prospektiv-randomisiert, doppelblind und Sham-kontrolliert durchgeführten Studie sollen 80 Patienten jeweils über ein Jahr betreut werden. Die Rekrutierung dieser Studienpatienten läuft aktuell noch (ClinTrials.gov NCT04264403). Folgende Universitätskliniken betreuen Patienten für diese Studie und können bei Interesse kontaktiert werden: Berlin, Düsseldorf, Erlangen, Homburg und Nürnberg.

Der blutdrucksenkende Effekt durch die renale Denervation scheint bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ähnlich zu sein wie bei Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz [39, 46, 47]. Hierzu wurden Daten des Global Symplicity Registers ausgewertet: Nach Adjustierung der Baseline-Daten zeigte sich bei Patienten mit und ohne eingeschränkte Nierenfunktion in der ambulanten 24-h-Blutdruckmessung systolisch und diastolisch ein ähnlicher Blutdruckabfall nach 12, 24 und 36 Monaten. In der Praxisblutdruckmessung wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion der systolische (−17,3 ± 28,3 vs. −11,7 ± 29,9 mm Hg; $p = 0{,}009$) Blutdruck weniger gesenkt als bei Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz, jedoch nicht der diastolische Blutdruck [48]. Für die Progression der Nierenfunktion ist natürlich der Blutdruck unter Alltagsbedingungen entscheidend, der nach der renalen Denervation signifikant gesenkt war.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass es bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie und erhöhter Albumin-Kreatinin-Ratio nach Durchführung der renalen Denervation zu einer Reduktion der Albuminurie kam [46]. Des Weiteren konnte in den 3 Jahren vor Durchführung der renalen Denervation ein jährlicher Verlust der eGFR von −4,8 ml/min/1,73m^2 verzeichnet werden. Nach der renalen Denervation konnte der Verlust der eGFR gestoppt werden (+1,5 ml/min/1,73m^2/Jahr; [49]). In zwei weiteren kleineren Studien konnte dieser Effekt nach renaler Denervation bestätigt werden. Auch in diesen Studien zeigte sich nach Nierennervenablation ein signifikanter Anstieg der eGFR bzw. eine Stabilisierung der Nierenfunktion [47, 50].

Tab. 1 Überblick über die verfügbaren und entwickelten interventionellen Bluthochdruckthe-rapien. (Nach [23])

Interventionelles Verfahren	Aktueller Stand
Renale Denervation mit Ultraschall	Wirksamkeit und Sicherheit ist gezeigt
Renale Denervation mit Radiofrequenz	Wirksamkeit und Sicherheit ist gezeigt
Renale Denervation mit Alkoholinjektion	Studien laufen aktuell noch
Arteriovenöse Anastomose (ROX-Coupler)	Beendet wegen hoher Rate an venösen Stenosen und Volumenüberladung
Barorezeptor Verstärkung	Verfahren ist in Untersuchung
Barorezeptor-Reflex Stimulation	Verfahren ist in Untersuchung
Schrittmacher vermittelte Hypertoniebehandlung	Verfahren ist in Untersuchung

Offene Fragen der renalen Denervation

Eine der Hauptfragen der renalen Denervation, die es noch zu klären gilt, ist sicherlich die Frage nach Prädiktoren, welche die Antwort auf die Blutdrucksenkung voraussagen können. Trotz optimierter Studiendesigns zeigen die Patienten eine unterschiedliche Blutdruckantwort nach renaler Denervation. In der Radiance-HTN-Solo-Studie zeigte sich beispielsweise nach 2 Monaten eine Senkung des ambulanten systolischen Tagesblutdrucks von 10 bis zu 20 mm Hg [35]. Ein Prädiktor, der die Blutdruckantwort nach renaler Denervation vorhersagen kann, wurde bisher nicht identifiziert. Lediglich ein hoher Blutdruck vor der renalen Denervation war bisher der einzige Parameter, der die Senkung des Blutdrucks nach der Ablation vorhersagen konnte (wie bereits oben erwähnt), aber dieses Phänomen ist nicht spezifisch für die renale Denervation [39, 51]. Als ein weiterer möglicher Prädiktor könnten sich genetische Marker zeigen, hier laufen gerade Untersuchungen [19]. In der Spyral HTN-Off-Med-Studie zeigte sich eine ambulante Herzfrequenz > 73,5/min als prädiktiv für die durchschnittliche Senkung des systolischen und diastolischen Tagesmittelwerts und des systolischen Praxisblutdrucks [52]. Die Herzfrequenz könnte die sympathische Aktivität widerspiegeln und als möglicher Prädiktor für das Ansprechen auf die renale Denervation nützlich sein. Die Trennschärfe ist aber zu gering, so dass die Höhe der Herzfrequenz im Praxisalltag hilfreich ist. Hierzu müssen sicherlich weitere Untersuchungen in den klinischen Studien erfolgen [23].

Ausblick

Das Feld der interventionellen Bluthochdrucktherapie wird auch in Zukunft spannend bleiben und die moderne Behandlung des Bluthochdrucks vorantreiben. Neben der renalen Denervation gibt es auch weitere Technologien, die sich in Entwicklung befinden. Teilweise laufen hierzu bereits klinische Studien zur Überprüfung der Effektivität (**Tab. 1**). 2020 wurde ein Paper veröffentlicht, in dem die neuen Verfahren, wie die elektrische Baroreflex-Aktivierung, die endovaskuläre Baroreflex-Verstärkung und die schrittmachervermittelte kardiale Neuromodulation, zusammenfassend dargestellt werden [51]. Diese Verfahren haben in Beobachtungsstudien versprechende Ergebnisse geliefert und müssen noch in Sham-kontrollierten Studien belegt werden [51].

Fazit für die Praxis

- **Die renale Denervation, die inzwischen nicht mehr nur bei therapieresistenten Hypertonikern Einsatz findet, bietet Patienten eine wirksame Möglichkeit in der Bluthochdrucktherapie.**
- **Sie führt zu einer Blutdrucksenkung von im Mittel 10/5 mm Hg im Praxisblutdruck und verbessert die kardiovaskuläre Prognose der Patienten**
- **Die renale Denervation kann als sicher angesehen werden und sollte als eine Behandlungsoption für Patienten mit arterieller Hypertonie betrachtet werden.**
- **Ziel sollte nicht das Vermeiden der medikamentösen Therapie sein, jedoch eine Reduktion der Medikamentenlast – und damit eine Erhöhung der Adhärenz.**
- **Die Patientenauswahl sollte interdisziplinär erfolgen und die Durchführung der renalen Denervation sollte in zertifizierten Zentren stattfinden.**
- **Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz scheinen von der renalen Denervation zu profitieren, hier bedarf es noch weiterer Studien.**
- **Die renale Denervation ist keine kompetitive, sondern eine alternative und additive Behandlungsoption.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Roland Schmieder
Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinik Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen, Deutschland
roland.schmieder@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Schmieder gibt an, Vertrags-/Beraterhonorar erhalten zu haben von: Ablative Solutions, Medtronic and Recor. Zudem wurde Forschungsunterstützung von Ablative Solution, Medtronic and Recor an die Universitätsklinik Erlangen geleistet. K. Striepe und M. Schiffer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al (2017) Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. JAMA 317(2):165–182
2. Mills KT, Stefanescu A, He J (2020) The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol 16(4):223–237
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 360(9349):1903–1913
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al (2018) 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 39(33):3021–3104
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2021) Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across

different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet 397(10285):1625–1636
6. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al (2016) Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 387(10022):957–967
7. Bosch A, Schmieder RE (2021) Novel approaches to management of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 30(1):54–62
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al (2018) 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension. J Hypertens 36(10):1953–2041
9. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J et al (2018) Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. Lancet 391(10137):2335–2345
10. Schlaich MP (2016) What we need to know about renal nerve ablation for treatment of hypertension and other states of sympathetic overactivity. Am J Physiol Renal Physiol 311(6):F1267–70
11. Campese VM, Kogosov E, Koss M (1995) Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. Am J Kidney Dis 26(5):861–865
12. DiBona GF, Esler M (2010) Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 298(2):R245–53
13. Schmieder RE (2020) Renal denervation: where do we stand and what is the relevance to the nephrologist? Nephrol Dial Transplant. https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa237
14. Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L (2021) Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology. Annu Rev Physiol 83:429–450
15. Striepe K, Schmieder R (2018) Renaissance der Nierennervenablation? NEPHRO-NEWS. Jahrgang 20, Ausgabe 4/18, S 1
16. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Trabattoni D, Cuspidi C, Corso R et al (2015) Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects. Hypertension 65(6):1209–1216
17. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW et al (2013) Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension 61(2):457–464
18. Esler M (2014) Illusions of truths in the symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. J Am Soc Hypertens 8(8):593–598
19. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Böhm M, Dimitriadis K et al (2021) European society of hypertension position paper on renal denervation 2021. J Hypertens 39(9):1733–1741
20. Pappaccogli M, Covella M, Berra E, Fulcheri C, Di Monaco S, Perlo E et al (2018) Effectiveness of renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis of 11 controlled studies. High Blood Press Cardiovasc Prev 25(2):167–176
21. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al (2014) A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med 370(15):1393–1401
22. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, Pathak A, Sievert H, Tsioufis C et al (2017) Proceedings from the 2nd European clinical consensus conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. Eur Heart J 38(44):3272–3281
23. Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, Pathak A, Ukena C, Blankestijn PJ et al (2020) Proceedings from the 3rd European clinical consensus conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. Eur Heart J 41(16):1588–1599
24. Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, Kennedy KF, Chatterjee S, Giri J et al (2019) Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 73(13):1633–1642
25. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M et al (2015) Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. Eur Heart J 36(4):219–227
26. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al (2017) 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 390(10108):2160–2170
27. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S et al (2018) 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 391(10137):2346–2355
28. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE et al (2020) Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet 395(10234):1444–1451
29. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T et al (2021) Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. Lancet 397(10293):2476–2486
30. Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, Bertog S, Ewen S, Böhm M et al (2020) Alcohol-mediated renal denervation using the peregrine system infusion catheter for treatment of hypertension. JACC Cardiovasc Interv 13(4):471–484
31. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, Narkiewicz K, Ruilope L, Schlaich M et al (2020) Renal denervation in high-risk patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 75(23):2879–2888
32. Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, Radhakrishnan J, Das T, Berk M et al (2020) The REDUCE HTN: REINFORCE: randomized, sham-controlled trial of bipolar radiofrequency renal denervation for the treatment of hypertension. JACC Cardiovasc Interv 13(4):461–470
33. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, Fujihara M, Ogoyama Y, Yamamoto E et al (2021) Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. Hypertens Res. https://doi.org/10.1038/s41440-021-00754-7
34. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, Gremmels H, Bots ML, Pisano A et al (2017) Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 32(9):1440–1447
35. Azizi M, Daemen J, Lobo MD, Mahfoud F, Sharp ASP, Schmieder RE et al (2020) 12-month results from the unblinded phase of the RADIANCE-HTN SOLO trial of ultrasound renal denervation. JACC Cardiovasc Interv 13(24):2922–2933
36. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP et al (2020) Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. EuroIntervention 16(1):89–96
37. Schmid A, Schmieder R, Lell M, Janka R, Veelken R, Schmieder RE et al (2016) Mid-term vascular safety of renal denervation assessed by follow-up MR imaging. Cardiovasc Intervent Radiol 39(3):426–432
38. Schmieder RE, Högerl K, Jung S, Bramlage P, Veelken R, Ott C (2019) Patient preference for therapies in hypertension: a cross-sectional survey of German patients. Clin Res Cardiol 108(12):1331–1342
39. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L et al (2019) Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the global SYMPLICITY registry. Eur Heart J 40(42):3474–3482
40. Bruno RM, Taddei S, Borghi C, Colivicchi F, Desideri G, Grassi G et al (2020) Italian society of arterial hypertension (SIIA) position paper on the role of renal denervation in the management of the difficult-to-treat hypertensive patient. High Blood Press Cardiovasc Prev 27(2):109–117
41. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE et al (1996) Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 334(1):13–18
42. Schneider MP, Hilgers KF, Schmid M, Hübner S, Nadal J, Seitz D et al (2018) Blood pressure control in chronic kidney disease: a cross-sectional analysis from the German chronic kidney disease (GCKD) study. PLoS ONE 13(8):e202604
43. Converse RL Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F et al (1992) Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 327(27):1912–1918
44. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K et al (2002) Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. Circulation 106(15):1974–1979
45. Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA (2004) Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. J Am Soc Nephrol 15(3):524–537
46. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Ewen S et al (2014) Improvement of albuminuria after renal denervation. Int J Cardiol 173(2):311–315
47. Hering D, Marusic P, Duval J, Sata Y, Head GA, Denton KM et al (2017) Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. Int J Cardiol 232:93–97
48. Ott C, Mahfoud F, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Fahy M et al (2021) Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the global SYMPLICITY registry with follow-up data of 3 years. Nephrol Dial Transplant. https://doi.org/10.1093/ndt/gfab154
49. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Toennes SW, Ewen S, Ditting T et al (2015) Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. J Hypertens 33(6):1261–1266
50. Kiuchi MG, Chen S (2016) Improvement of renal function after renal sympathetic denervation in

CKD patients with controlled vs. uncontrolled hypertension. Int J Cardiol 223:494–496
51. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F (2020) Device-based therapies for arterial hypertension. Nat Rev Cardiol 17(10):614–628
52. Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, Pocock S, Ukena C et al (2019) 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 40(9):743–751

Abstract

Renal denervation. Really an alternative to reducing blood pressure?

Since the current guidelines were published in 2018, a total of 5 sham-controlled high-quality studies evaluating renal denervation have been conducted and the results were published. These five studies clearly confirmed the efficacy and safety of renal denervation, which correspond to the knowledge of the Clinical Consensus Conference. Thus, an update of the guidelines for the treatment of arterial hypertension regarding the clinical significance of renal denervation is urgently necessary. For this reason, the position paper of the working group of the European Society of Hypertension on the current state of renal denervation was reviewed. An approval of this procedure can soon be expected. In Germany there is a diagnosis-related group (DRG) for the reimbursement of renal denervation, which was suspended due to the erroneous Symplicity 3 study. This DRG should be revived in practice by a structured process of the implementation of renal denervation. It will then be a joint task of treating physicians and specialists in certified centers to identify eligible patients. In the future, antihypertensive treatment will consist of three pillars: lifestyle measures, pharmacotherapy and interventional treatment. These three treatment options should not be regarded as competitive (which is better) but alternative (patient preference) and additive (the aim is blood pressure control). It is the task of the treating physician to provide the patient with the ideal treatment concept. Clearly, renal denervation will not replace antihypertensive pharmacotherapy; however, it can lead to a reduction of the drug burden and increase of patient adherence to medication. It represents an option of modern antihypertensive treatment and will also become increasingly more important in special patient groups.

Keywords
High blood pressure · Arterial hypertension · Sympathetic nervous system · Pharmacotherapy · Guidelines