Journal für
Hypertonie
Austrian Journal of Hypertension
Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

ESH CLINICAL UPDATES AND NEWS: Long-term efficacy and safety of renal denervation: an update from registries and randomised trials

Langzeit-Effektivität und -Sicherheit der renalen Denervation: ein Update aus Registern und randomisierten Studien

Dimitriadis K, Schmieder RE
Iliakis P, Nickel L, Tsioufis K
Weil J

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2024; 28 (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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031106M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Hypertonie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

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

Lieferung:

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

Abbestellen:

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

Das e-Journal
Journal für Hypertonie

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

www.kup.at/hypertonie

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

ESH Clinical Update and News

Long-term efficacy and safety of renal denervation: an update from registries and randomised trials *

Langzeit-Effektivität und -Sicherheit der renalen Denervation: ein Update aus Registern und randomisierten Studien *

K. Dimitriadis[1], R. E. Schmieder[2], P. Iliakis[1], L. Nickel[3], K. Tsioufis[1], J. Weil[3]

[1]First Department of Cardiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokration General Hospital, Athens, Greece; [2]Department of Nephrology and Hypertension, University Hospital Erlangen, Friedrich Alexander University Erlangen Nürnberg, Erlangen, Germany; [3]Medizinische Klinik II, Sana Kliniken Lübeck GmbH, Lübeck, Germany

Key Points:

- Die Hypertonie stellt eine der weltweit führenden behandelbaren Todesursachen dar, aufgrund der hohen Inzidenz und schlechten Kontrolle, obwohl es sichere und effektive Medikamente gibt.
- Tierstudien zeigen keine funktionelle Renervation nach RF-RDN und entsprechende klinische Evidenz bekräftigt, dass RDN zu einer anhaltenden Blutdruckreduktion führt.
- Die renale Denervation ist sicher: Bis zu 36 Monate nach dem Eingriff gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied bei mit dem Eingriff zusammenhängenden unerwünschten Ereignissen, Verschlechterung der Nierenfunktion und unerwünschten kardiovaskulären Ergebnissen.
- Die renale Denervation senkt effektiv den Blutdruck bei Patienten ohne medikamentöse Therapie, unabhängig von der Anzahl antihypertensiver Medikamente und dem Phänotyp des Patienten. Die anhaltende und sichere Blutdrucksenkung wurde bis zu 36 Monate nach RDN beobachtet und könnte mit niedrigeren Raten an renalen und kardiovaskulären Events zusammenhängen.

Einleitung

Die Hypertonie stellt eine der weltweit führenden behandelbaren Todesursachen dar, aufgrund der hohen Inzidenz und schlechten Kontrolle, obwohl es sichere und effektive Medikamente gibt [1]. Die Sicherheit und Effektivität von Radiofrequenz- (RF) und Ultraschall- (US) katheterbasierter renaler Denervation (RDN) zur Blutdrucksenkung wurde rezent in mehreren, randomisierten, Sham-kontrollierten Studien sowohl mit als auch ohne antihypertensive Begleittherapie untersucht [1]. Jedoch sind Daten zu Langzeit-Effekten spärlich.

Dieser Newsletter möchte die präklinischen und klinischen Daten zur intermediären und Langzeit-Blutdrucksenkung durch RDN aufzeigen.

*) Dieser Artikel wurde publiziert in Blood Pressure 2023; 32: 2266664 unter der Creative Common Attribution License 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). This is an unofficial translation of [Blood Pressure 2023; 32: 2266664] that appeared in a Taylor & Francis publication. Taylor & Francis and / or the rightsholder has not endorsed this translation.

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

Pathophysiologische Prozesse der anhaltenden Denervation – präklinische Studien

Kürzlich konnte in einem normotensiven Schweinemodell gezeigt werden, dass die RF-RDN eine anhaltende Reduktion des renalen Norepinephrins der kortikalen Axon-Dichte mit nachgelagertem Axon-Verlust verursachte. Der axonale Abbau hält bis 180 Tage nach der RDN an [2]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein funktionelles neues Nervenwachstum nach RF-RDN unwahrscheinlich ist, was die publizierten Daten einer anhaltenden Blutdrucksenkung unterstützt [2].

In einer weiteren Studie wurde die RDN mit einem Multielektroden-Katheter vor der Bifurkation in einer renalen Arterie an 12 gesunden Schweinen durchgeführt, als Kontrolle dienten die kontralaterale Arterie und die Niere. Ein Monat nach dem Eingriff wurden histologische Proben ausgewertet und ergaben eine statistisch signifikante Akkumulation von Kollagen als Zeichen einer intramuralen Fibrose und eine beinahe vollständige Absenz von Tyrosinhydroxylase-Labelling in der denervierten Arterie, was auf eine eindeutige Reduktion von Nervenendigungen hinweist [3].

In einer anderen Studie wurde bei hypertensiven Schafen mit chronischer Nierenerkrankung 30 Monate nach katheterbasierter RDN die Reinnervation der renalen Nerven analysiert. Es gab kein komplettes Fehlen der Reinnervation in diesem Modell, da eine reduzierte Vasokonstriktion bei Stimulation sowie reduzierte Nerv-Neubildung beobachtet wurden [4]. Die Autoren schlossen daraus, dass eine anatomische und funktionellen Neubildung der Nerven vorliegt, jedoch inkomplett und ohne Auswirkung auf die Blutdrucksenkung [4].

Langzeit-Blutdrucksenkung nach RDN – Registerdaten und Single-Center-Serien

Die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von RDN bei „real-world"-Patienten mit unkontrollierter Hypertonie konnte im globalen Symplicity-Register gezeigt werden. Von 2237 Patienten, die mit dem Symplicity-Flex-Katheter behandelt wurden, waren 78 % (n = 1742) für ein Follow-up nach 36 Monaten geeignet. Nach 3 Jahren war der systolische Office- bzw. 24-h-ABPM-Blutdruck anhaltend verringert, und zwar um -16,5 ± 28,6 mmHg ($p < 0,001$) bzw. um -8,0 ± 20,0 ($p < 0,001$) [5]. Es

wurden keine Langzeit-Sicherheits-Bedenken nach der RDN beobachtet. Mögliche Limitationen bestehen in mangelhaften oder ungenauen Daten, insbesondere bei händischer Eingabe, und die Daten wurden nicht überprüft. Insbesondere liegen keine klinischen Daten jener Patienten vor, die nicht über 3 Jahre nachbeobachtet wurden.

Langzeit-Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten über einen längeren Zeitraum als 3 Jahre sind rar. Sesa-Ashton und Mitarbeiter berichten über 9-Jahres-Ergebnisse nach RDN in einer Patientenkohorte mit resistenter Hypertonie [6]. Im Vergleich mit den Ausgangswerten waren die ambulatorischen systolischen Blutdruckwerte um -12,1 ± 21,6 mmHg (von 145,2 auf

Tabelle 1: Langzeit-Blutdrucksenkung von RDN in Registern, Single-Center-Studien und RCTs

Study	Device	Design	Follow-up-Size (at 36 months)	Efficacy	Safety
Global SYMPLICITY Registry [5]	Symplicity (RF)	Registry	1732	Baseline systolic OBP was 166 ± 25 mmHg Baseline systolic ABPM was 154 ± 18 mmHg SBP reduction after RDN was sustained over 3 years, including decreases: in systolic OBP (-16.5 ± 28.6 mmHg, p < 0.001) and in systolic ABPM (-8.0 ± 20.0 mmHg; p < 0.001)	eGFR declined: by 7.1 in patients without CKD by 3.7 in patients with CKD No long-term safety concerns were observed following the RDN procedure.
Sesa-Ashton et al. [6]	RF	Cohort	66 (at 8.8 ± 1.2 years post-procedure)	Systolic ABPM reduced by -12.1 ± 21.6 (from 145.2 to 133.1) mmHg (p < 0.0001) Diastolic ABPM reduced by -8.8 ± 12.8 (from 81.2 to 72.7) mmHg (p < 0.0001) Mean HR unchanged at follow-up, participants were on one less AHM compared with baseline (p = 0.0052).	No short-term or long-term AEs associated with RDN.
AFFORD [7]	St. Jude EnligHTN™ System (RF)	Single-arm Pilot study (RDN in AF)	20	At baseline, mean ABPM was 129.5/77.3 ± 15.5/9.3 mmHg Mean systolic ABPM decreased with -2.2 (95% CI -3.9, -0.6; p = 0.01) mmHg/year Number of AHM remained stable over time Baseline daily AF burden was 1.4 [0.0–10.9] minutes/day and throughout a 3-year follow-up period, no significant change was observed.	No short-term or long-term AEs associated with RDN.
Ghorani et al. [8]	RDN (RF)	Single-arm-Single-centre study	39 (10 years follow-up)	Systolic ABPM decreased by -16.2 mmHg (p < 0.001) Diastolic ABPM decreased by -5.5 mmHg (p < 0.027) Mean number of AHM remained stable	No short-term or long-term AEs associated with RDN.
SPYRAL HTN-ON MED [9]	Symplicity Spyral (RF)	RCT: RDN vs sham (1:1)	62 RDN 30, sham 32	Systolic ABPM reduction was -18.7 mmHg (SD12.4) for the RDN group (n = 30) vs -8.6 mmHg (14.6) for the sham control group (n = 32) Treatment differences between the RDN and sham were: -5.9 mm Hg (95% CI -10.1 to -1.8; p = 0.0055) for mean diastolic ABPM -11.0 mm Hg (-19.8 to -2.1; p = 0.016) for morning systolic ABPM -11.8 mm Hg (-19.0 to -4.7; p = 0.0017) for night-time systolic ABPM	No short-term or long-term AEs associated with RDN.
RADIANCE-HTN SOLO [10]	Paradise (US)	RCT: RDN vs sham (1:1)	RDN 51 (out of 74 originally assigned)	OBP decreased by 18/11 ± 15/9 mmHg BP control improved significantly from 29.4% at screening to 45.1% (p = 0.059) No difference in the overall AHM between baseline and follow-up	No short-term or long-term AEs associated with RDN.

Legend: ABPM – Ambulatory blood pressure monitoring, AF – Atrial fibrillation, AHM – Antihypertensive medication, CKD – Chronic kidney disease (defined as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2), eGFR – estimated glomerular filtration rate, OBP – Office blood pressure, HR – Heart rate, RDN – Renal denervation, RCT – Randomised controlled trial, RF – Radiofrequency, US – Ultrasound.

133,1 mmHg) (p < 0,0001) reduziert und die diastolischen Werte um -8,8 ± 12,8 mmHg (von 81,2 auf 72,7 mmHg) (p < 0,0001) [6]. Zum Follow-up-Zeitpunkt nahmen die Studienteilnehmer ein antihypertensives Medikament weniger ein als zu Studienbeginn (p = 0,0052). Es gab keine Sicherheitsbedenken.

In einer rezenten Studie wurden bei Patienten mit Vorhofflimmern die Langzeit-Sicherheits- und -Wirksamkeits-Ergebnisse nach 36 Monaten untersucht. In der AFFORD-Studie [7] war der mittlere systolische 24-h-ABPM-Blutdruck um -2,2 mmHg pro Jahr reduziert, jedoch blieb die tägliche antiarrhythmische und antihypertensive Medikation unverändert während des Follow-ups von 36 Monaten. Die gering ausgefallene Blutdrucksenkung in der AFFORD-Studie steht im Widerspruch zur weiteren Literatur; mögliche Gründe für diese Diskrepanz könnten die geringe Studiengröße, das Fehlen eines Sham-Arms sowie einer Verblindung und das Vorhofflimmern sein.

In einer Single-Arm- / Single-Center-Studie wurden 107 Patienten mit resistenter Hypertonie einer RDN unterzogen und 39 von ihnen über 10 Jahre nachbeobachtet, eine der längsten Follow-up-Perioden in RDN-Studien [8]. Hinsichtlich Wirksamkeit konnte der 24-h-Blutdruck systolisch um -16,2 mmHg (p < 0,001) bzw. diastolisch um -5,5 mmHg (p < 0,027) gesenkt werden, während die mittlere Anzahl der antihypertensiven Medikation gleich blieb (4,9 ± 1,4 zu Studienbeginn vs. 4,5 ± 1,2 nach 10 Jahren; p = 0,087).

Langzeit-Blutdrucksenkung nach RDN – randomisierte kontrollierte Studien

In der Studie SPYRAL HTN-ON MED betrug die ambulatorische systolische Blutdrucksenkung nach 36 Monaten -18,7 mmHg (SD 12,4) in der RDN-Gruppe (n = 30) und -8,6 mmHg (SD 14,6) in der Sham-Kontrollgruppe (n = 32; adjustierte Behandlungsdifferenz -10,0 mmHg, 95 % CI -16,6 bis -3,3; p = 0,0039) [9]. Die Behandlungsdifferenzen lagen bei -5,9 mmHg (95 % CI -10,1 bis -1,8; p = 0,0055) für den mittleren ambulatorischen diastolischen Blutdruck, -11,0 mmHg (-19,8 bis -2,1; p = 0,016) für den morgendlichen systolischen Blutdruck und -11,8 mmHg (-19,0 bis -4,7; p = 0,0017) für den nächtlichen systolischen Blutdruck. Unerwünschte Ereignisse waren selten und zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich [9]. Nach 36 Monaten lag bei der Anzahl der verschriebenen antihypertensiven Medikamente zwischen den beiden Gruppen keine Differenz vor (3,03 vs 3,05, p = 0,76) [9].

In der RADIANCE HTN-SOLO-Studie wurden 74 Patienten in die US-RDN-Gruppe randomisiert, 69 % (n = 51) beendeten das 3-Jahres-Follow-up. Dabei wurde der Office-Blutdruck um 18/11 ± 15/9 mmHg reduziert und die Blutdruckkontrolle (Office-Blutdruck < 140/90 mmHg) verbesserte sich signifikant von 29,4 % zu Studienbeginn auf 45,1 % nach 3 Jahren (p = 0,059). Es gab keinen Unterschied in der gesamten antihypertensiven Medikation zwischen Studienbeginn und Follow-up [10]. Die Langzeit-Follow-up-Daten sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Kritische Einschätzung und Relevanz für die Praxis

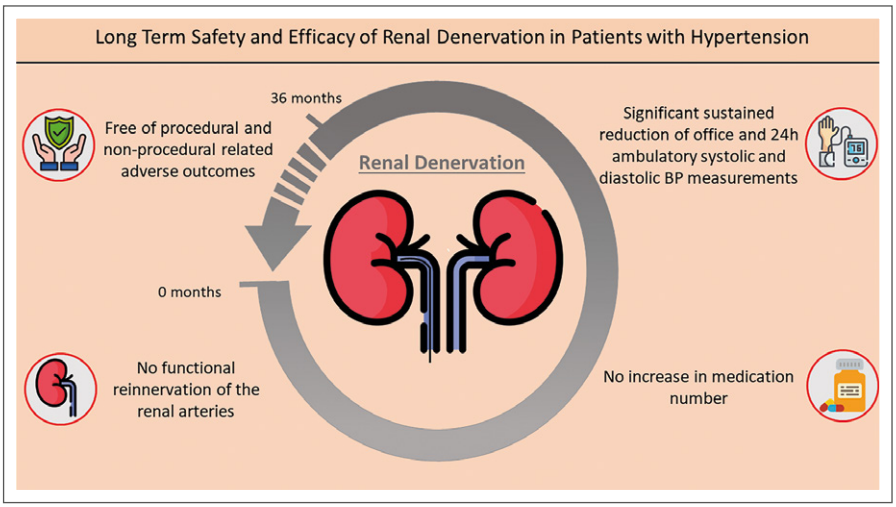


Abbildung 1: Langzeit-Sicherheit und Effektivität von renaler Denervation

Die Langzeitergebnisse der SPYRAL HTN-ON MED- und der RADIANCE HTN-SOLO-Studien zeigen die dauerhafte Effektivität und Sicherheit von RF- und US-RDN bei Patienten, die bereits ein bis drei antihypertensive Medikamente einnehmen. Die RDN reduzierte signifikant systolische und diastolische 24-h-Blutdruckwerte nach 36 Monaten ohne Sicherheitsbedenken und ohne signifikante Zunahme der Medikation (Abbildung 1) [9, 10]. Die anhaltende Blutdrucksenkung, die bis zu 36 Monate nach RDN beobachtet wurde, wies auf keine signifikante funktionelle Reinnervation in dieser Patientenkohorte mit Hypertonie hin. Bemerkenswert ist, dass die anhaltenden und signifikanten niedrigeren Blutdruckwerte, die durch die RDN-Behandlung über 24 Stunden durchwegs erreicht wurden, klinisch bedeutsam sind und mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Events assoziiert sein könnten [1].

Hinsichtlich Implementierung der o.a. Langzeitresultate in die tägliche Praxis ist anzumerken, dass diese Resultate auf RF- und US-RDN zutreffen und nicht generell für andere RDN-Verfahren umzulegen sind. Des weiteren haben diese Studien keine klinischen Patientendaten evaluiert, wie z. B. Bewegung, Ernährung und Raucherstatus, die den Blutdruck beeinflussen können. Nicht zuletzt ist der Prozentsatz an Frauen in diesen Studien relativ niedrig.

Obwohl die vorerwähnten Register und Studien zur renalen Denervation vielversprechende Langzeitergebnisse bei Patienten mit Hypertonie zeigen, gibt es verschiedene Limitationen und Unsicherheiten, die beachtet werden sollten. Erstens wurden diese Studien mit einer relativ geringen Stichprobengröße durchgeführt, was die Generalisierung der Ergebnisse limitiert, insbesondere hinsichtlich Sicherheit. Zukünftig durchzuführende größere Studien können beweisen, dass die niedrige Rate an unerwünschten Ereignissen und das sichere Profil des Verfahrens stabil bleiben.

Zweitens wurde der Einfluss der RDN auf andere klinische Parameter wie kardiovaskuläre Events oder Mortalität nicht evaluiert.

Zuguterletzt zeigten die Studien zwar keine signifikanten Sicherheitsbedenken, jedoch bleiben die Langzeiteffekte der RDN auf die Nierenfunktion und andere Organe unbekannt. Daher sind weitere Studien nötig, um die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit der RDN bei Patienten mit Hypertonie zu bestätigen.

Literatur:

1. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al. Members of the ESH working group on device-based treatment of hypertension. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. J Hypertens 2021; 39: 1733–41.
2. Sharp ASP, Tunev S, Schlaich M, et al. Histological evidence supporting the durability of successful radiofrequency renal denervation in a normotensive porcine model. J Hypertens 2022; 40: 2068–75.
3. Delgado-Silva J, Fernandes R, Pita IR, et al. Intravascular imaging, histopathological analysis, and catecholamine quantification following catheter-based renal denervation in a swine model: the impact of prebifurcation energy delivery. Hypertens Res 2018; 41: 708–17.
4. Singh RR, McArdle ZM, Iudica M, et al. Sustained decrease in blood pressure and reduced anatomical and functional reinnervation of renal nerves in hypertensive sheep 30 months after catheter-based renal denervation. Hypertension 2019; 73: 718–27.
5. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the global SYMPLICITY registry. Eur Heart J 2019; 40: 3474–82.
6. Sesa-Ashton G, Nolde JM, Muente I, et al. Catheter-based renal denervation: 9-year follow-up data on safety and blood pressure reduction in patients with resistant hypertension. Hypertension 2023; 80: 811–9.
7. Zeijen VJM, Theuns DA, Feyz L, et al. Long-term safety and efficacy of renal sympathetic denervation in atrial fibrillation: 3-year results of the AFFORD study. Clin Res Cardiol 2023; 112: 1766–77.
8. Al Ghorani H, Kulenthiran S, Recktenwald MJM, et al. 10-year outcomes of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2023; 81: 517–9.
9. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. Lancet 2022; 399: 1401–10.
10. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. EuroIntervention 2022; 18: e677–e685.

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**