

48. Nephrologisches Seminar

Seminar für Nieren-und Hochdruckkrankheiten gegr. durch Professor E. Ritz

Heidelberg, 7. - 9. März 2024

Renale Denervation (RDN) zur Behandlung der Hypertonie

Lars Christian Rump

Klinik für Nephrologie

Universitätsklinik Düsseldorf

KfH-Nierenzentrum



European Hypertension Excellence Centre



Conflicts of Interest

Honorare für Vorträge oder Advisory Boards:
Astellas, Baxter, Bayer-Vital, Boehringer,
Fresenius, Medtronic, Novartis, ReCor, Sciarc

RDN zur Behandlung der Hypertonie

- Rolle des Sympathikus und der renalen Nerven bei Hypertonie
- historischer (persönlicher) Rückblick
- Studienlage RDN; Problem resistente Hypertonie
- Wie kann die RDN in 2024 eingesetzt werden ?

>> ... bei gewissen Reizen also, ... Gott weiß, was Ihnen bevor steht, was ganz gefährlich Schönes, möglicherweise, - da ziehen die Blutgefäße der Haut sich zusammen und die Haut wird blaß und kalt und fällt ein, und dann sehen Sie aus wie´ ne Leiche, vor lauter Emotion, mit bleifarbenen Augenhöhlen und einer weißen, spitzen Nase. Aber das Herz läßt der Sympathikus ordentlich trommeln. <<

Thomas Mann: Der Zauberberg,
Gesammelte Werke, S. Fischer Verlag, 1974



Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127:2726–2735 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York ·



Klaus Starke

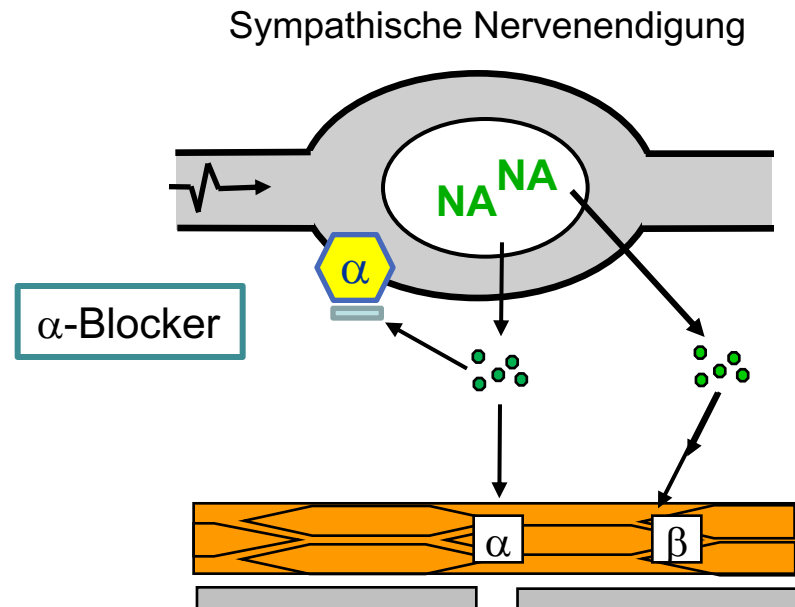
(† 26. Januar 2024)

Effects of α_1 - and α_2 -Adrenoceptor Blocking Drugs on Noradrenaline Release Rate in Anesthetized Rabbits

Journal of Cardiovascular Pharmacology
5:703–711 © 1983 Raven Press, New York

H. Majewski, L. C. Rump, L. Hedler, and K. Starke

Pharmakologisches Institut, Universität Freiburg, Freiburg, Federal Republic of Germany



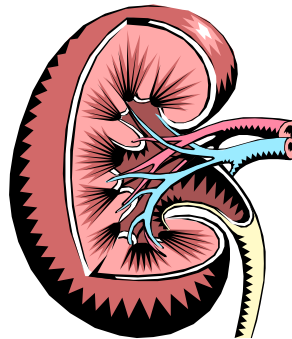
Sympathikus und Niere

Spielt der renale Sympathikus für die essentielle Hypertonie eine Rolle ?

Sind präsynaptische Rezeptoren beteiligt ?

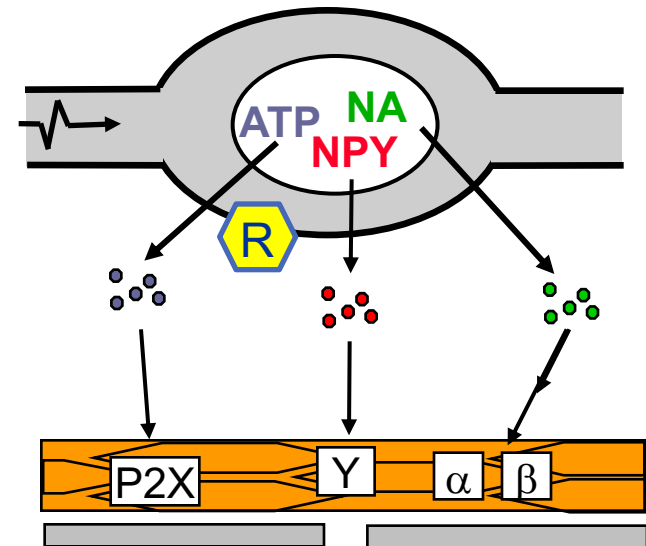


1. →



2. →

Renale Sympathische
Nervenendigung



= präsynaptischer Rezeptor

Modulation der Renalen Neurotransmission durch präsynaptische Rezeptoren

0022-3566/87/2435-1107\$02.00/0
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS
Copyright © 1987 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

Vol. 243, No. 3
Printed in U.S.A.

Beta Adrenoceptor Facilitation of Norepinephrine Release is Not Dependent on Local Angiotensin II Formation in the

β_2 -Rezeptoren Rattenniere

LARS CHRISTIAN RUMP^{2,3} and HENRYK MAJEWSKI⁴

Department of Pharmacology, University of Melbourne, Victoria 3052, Australia

Accepted for publication August 17, 1987



β_2 -Rezeptoren Nieren von SHR und adrenaline enhances noradrenaline release in cortical kidney slices of young spontaneously hypertensive rats

L. C. Rump, M.J. Schuster, and P. Schollmeyer

Medizinische Universitätsklinik Freiburg, Innere Medizin IV, Hugstetter Strasse 55, W-7800 Freiburg, Federal Republic of Germany

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1992) 345:25–32

β_2 - und Ang II Rezeptoren Niere des Menschen

β -Adrenergic, Angiotensin II, and Bradykinin Receptors Enhance Neurotransmission in Human Kidney

Lars C. Rump, Christine Bohmann, Ulrike Schaible, Wolfgang Schultze-Seemann, Peter J. Schollmeyer

From Innere Medizin IV und Urologie (W.S.–S.), Universitätsklinik Freiburg (Germany).

Hypertension. 1995;26:445–451



Peter Schollmeyer
* 28.12.1932

Handbook of the Autonomic Nervous System in Health and Disease

edited by

C. Liana Bolis

*University of Milan
Milan, Italy, and
AIREN WHO Collaborating Centre for
Research and Training in Neuroscience
Geneva, Switzerland*

Julio Licinio

*David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California, U.S.A.*

Stefano Govoni

*University of Pavia
Pavia, Italy*

18. **Sympathetic Innervation of the Kidney in Health and Disease**
Lars Christian Rump, Kerstin Amann, and Eberhard Ritz



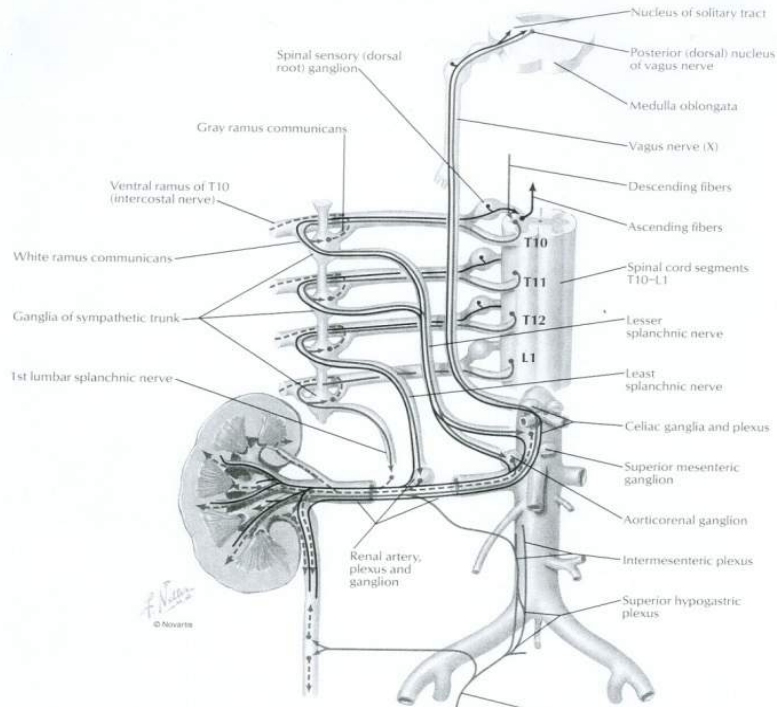
Eberhard Ritz
(† 29. 10. 2023)



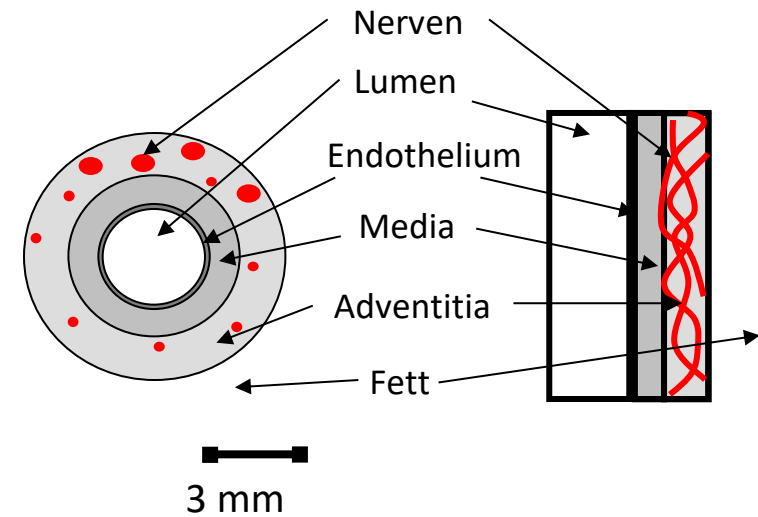
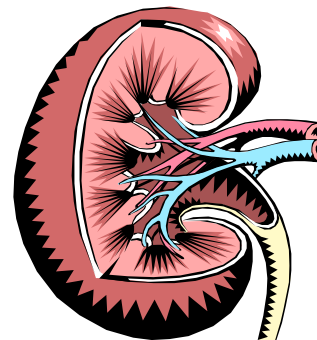
MARCEL DEKKER, INC.

NEW YORK • BASEL

Die Innervation der Nieren ist sehr komplex



Renale
Efferente
Nerven



- Entspringen von Th10 - L1
- Folgen der Nierenarterie zur Niere
- Liegen primär in der Adventitia

THE EFFECT OF RENAL DENERVATION ON THE LEVEL OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND RENAL FUNCTION IN ESSENTIAL HYPERTENSION

BY IRVINE H. PAGE AND GEORGE J. HEUER

*(From the Hospital of the Rockefeller Institute for Medical Research, New York, and
the Department of Surgery, New York Hospital, New York)*

(Received for publication September 12, 1934)

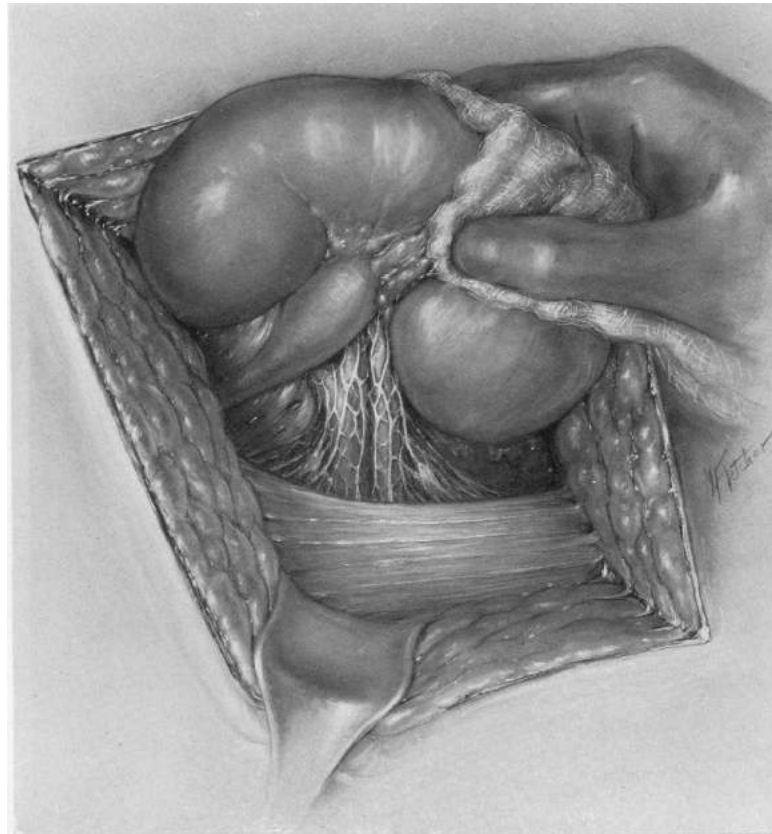
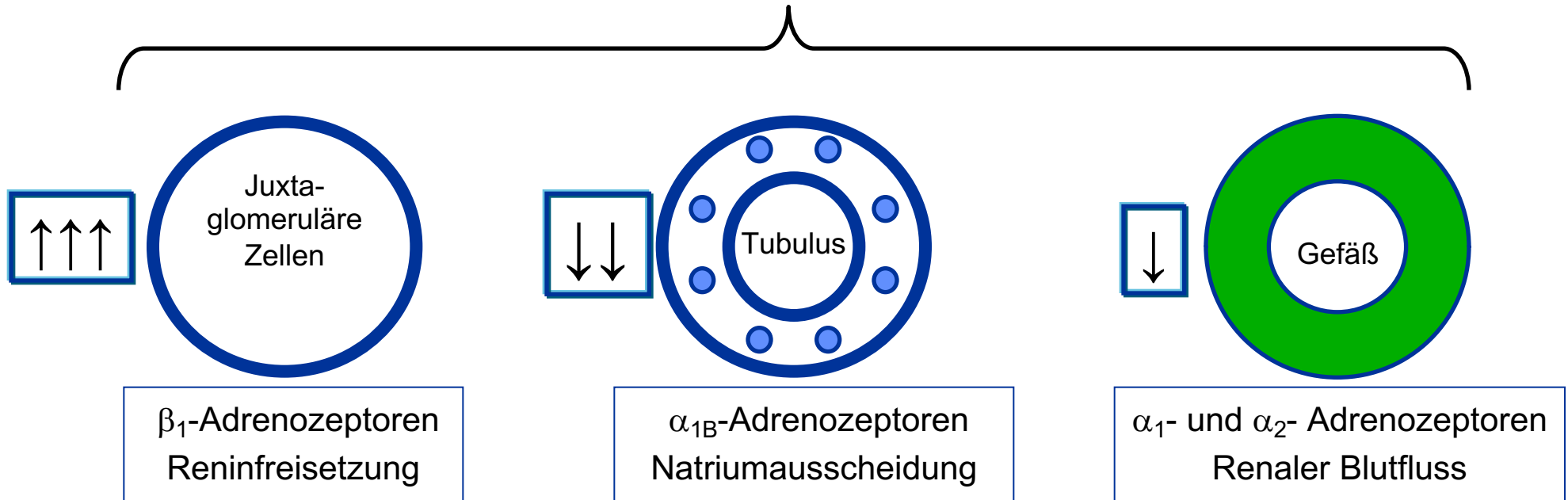


FIG. 2. OPERATIVE EXPOSURE OF THE KIDNEY SHOWING THE NERVES OF THE RENAL PEDICLE.

Was bewirkt der Sympathikus in der Niere ?

Hering, Stegbauer et al. (2020) Front Physiol 11: 566871; Hering, Stegbauer et al. (2020) J Am Soc Nephrol 31: 783-798

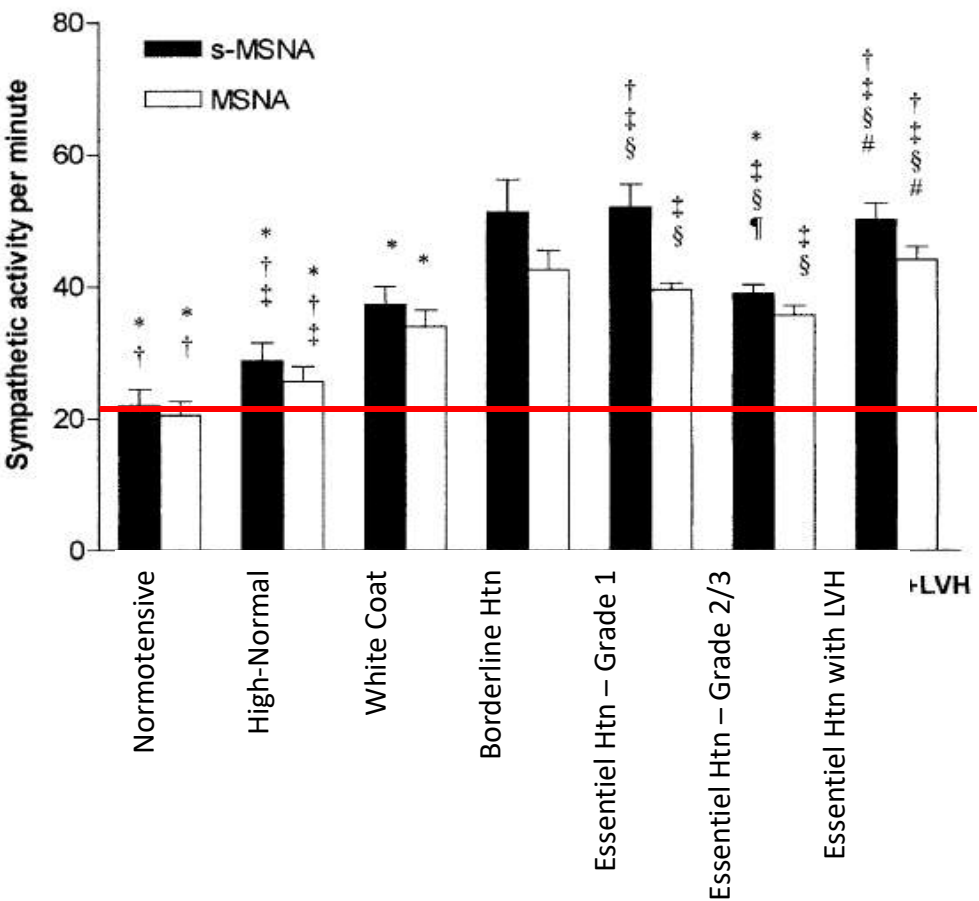


↑ Renin Freisetzung → RAAS Aktivierung
↑ Natrium-Retention, ↓ Renaler Blutfluss ↓

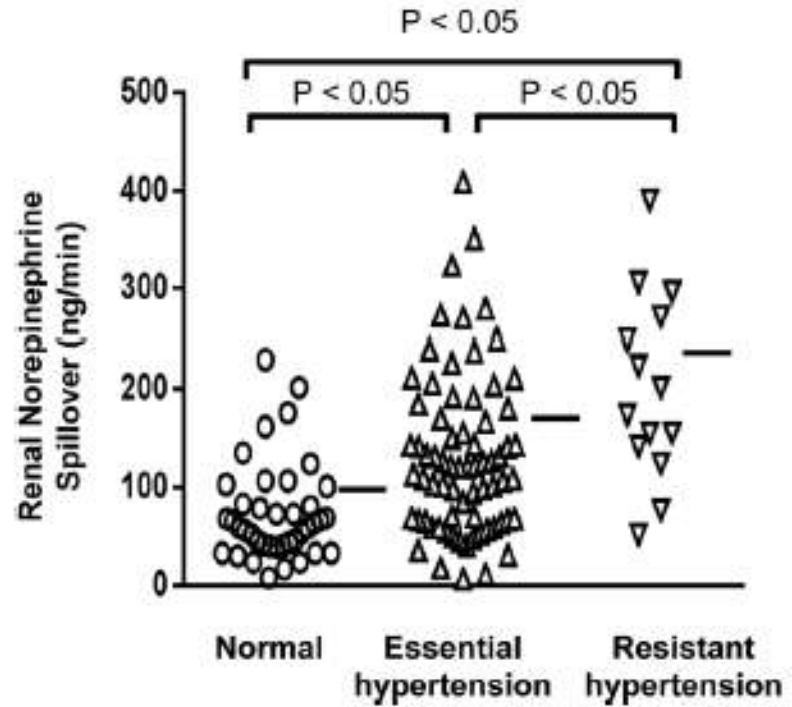
Sympathikus-Aktivität und renaler Noradrenalin-Spillover bei Hypertonie

Smith et al. (2004) Am J Hypertens 17:217-22; Grassi et al. (2015) Circ Res 116: 976-990

Mikroneurographie



Renale Noradrenalinfreisetzung



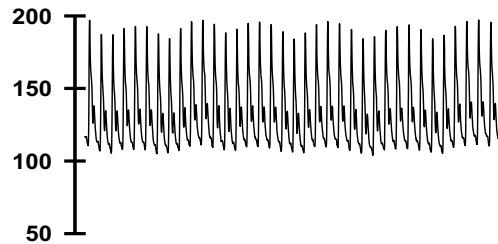
RDN: Blutdrucksenkung durch Reduktion der efferenten Sympathikusaktivität

Schlaich et al. (2009) New Engl J Med 361: 932 - 4.

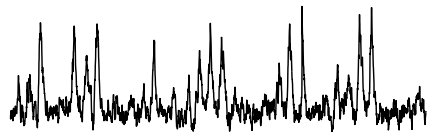
Vor Ablation

161/107 mmHg

Blutdruck



Mikroneurographie
am N. peroneus



56 bursts/min

RDN: Blutdrucksenkung durch Reduktion der efferenten Sympathikusaktivität

Schlaich et al. (2009) New Engl J Med 361: 932 - 4.

Vor Ablation

Nach 1 Monat

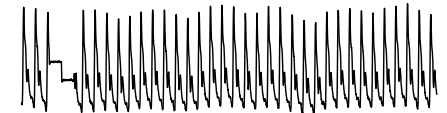
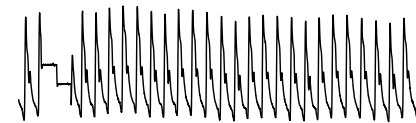
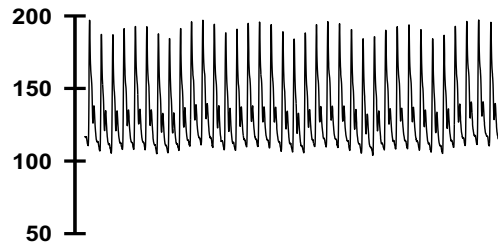
Nach 1 Jahr

161/107 mmHg

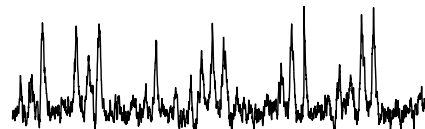
141/90 mmHg

127/81 mmHg

Blutdruck



Mikroneurographie
am N. peroneus



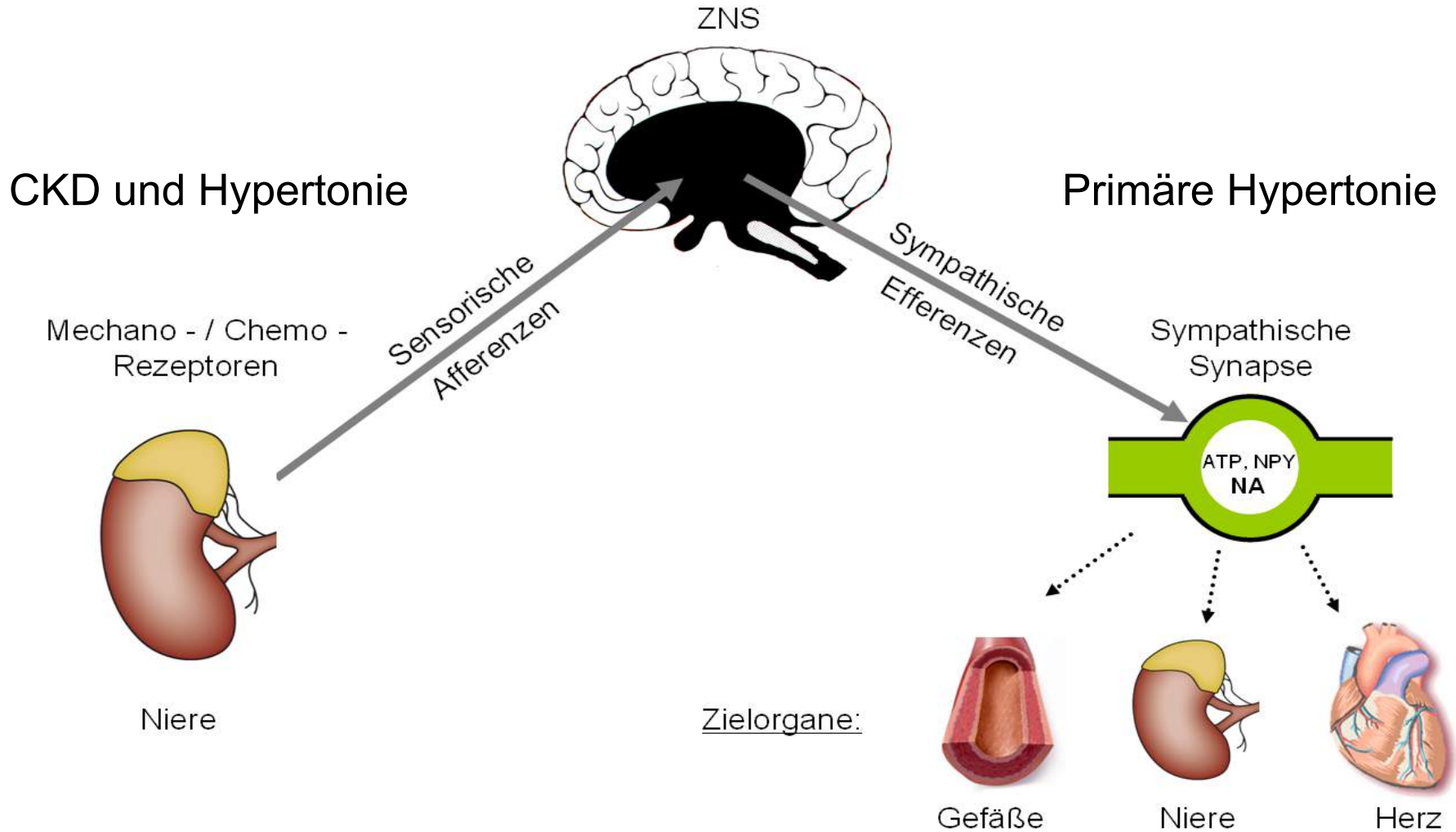
56 bursts/min

41 bursts/min

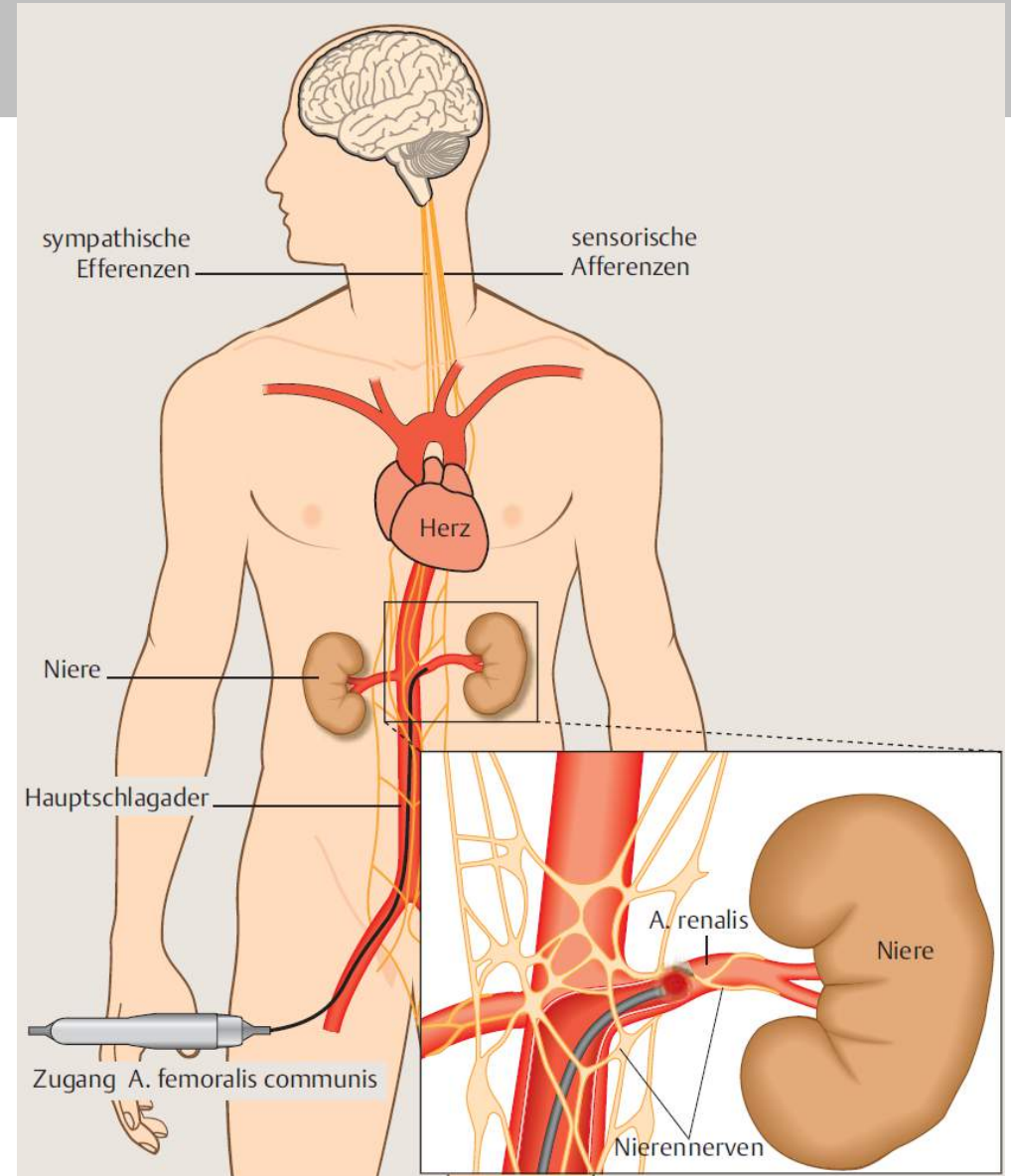
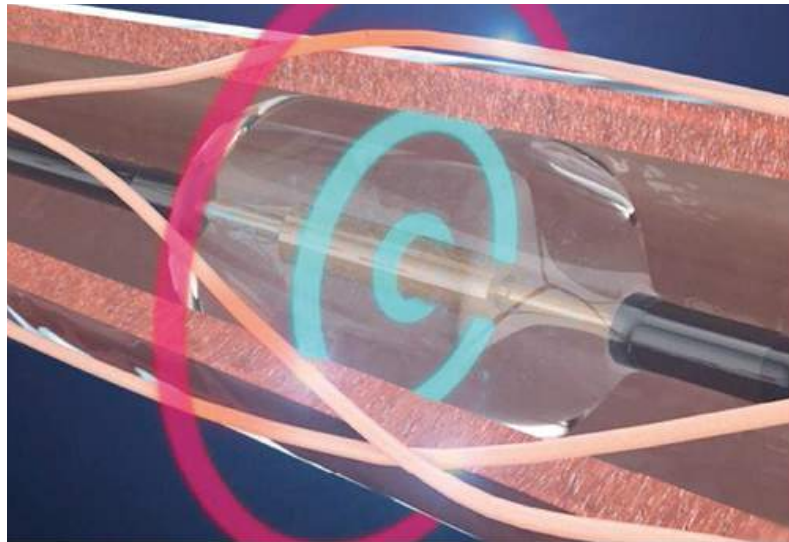
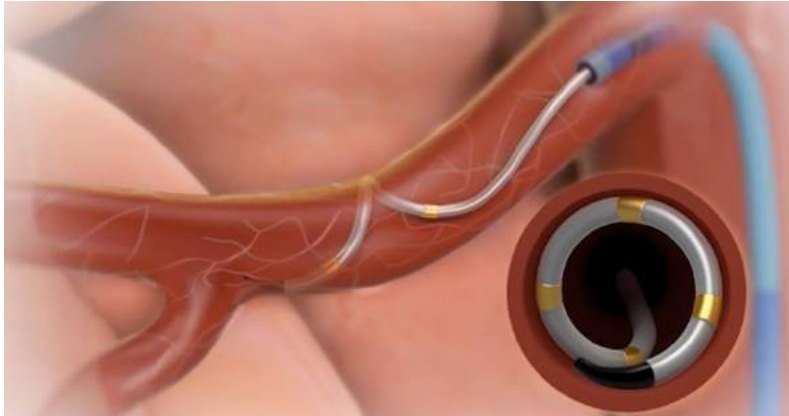
19 bursts/min

Die Nieren regulieren die sympathische Nervenaktivität

Rump et al. (2000) Nephrol Dial Transplant 15: 1735 - 8; Vonend et al. (2008) Seminars in Dialysis 21: 326 - 30

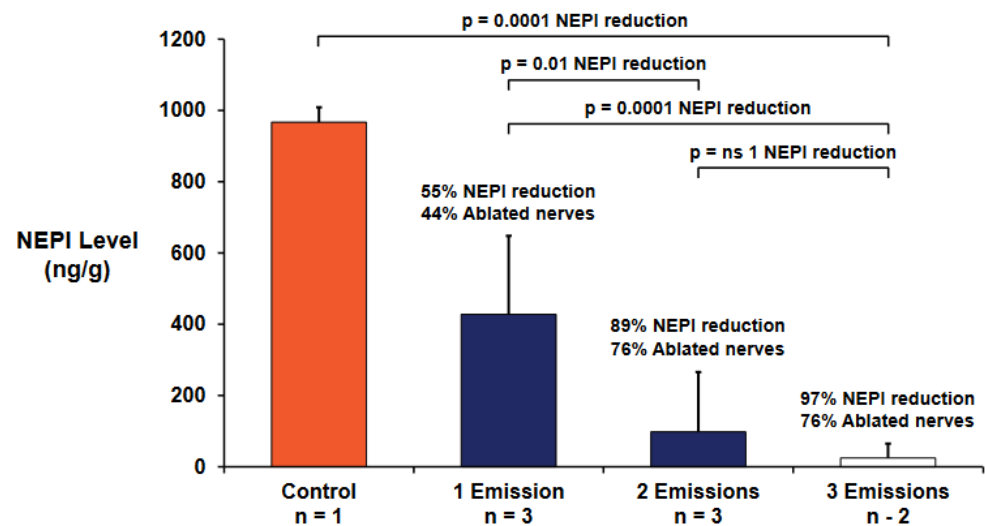
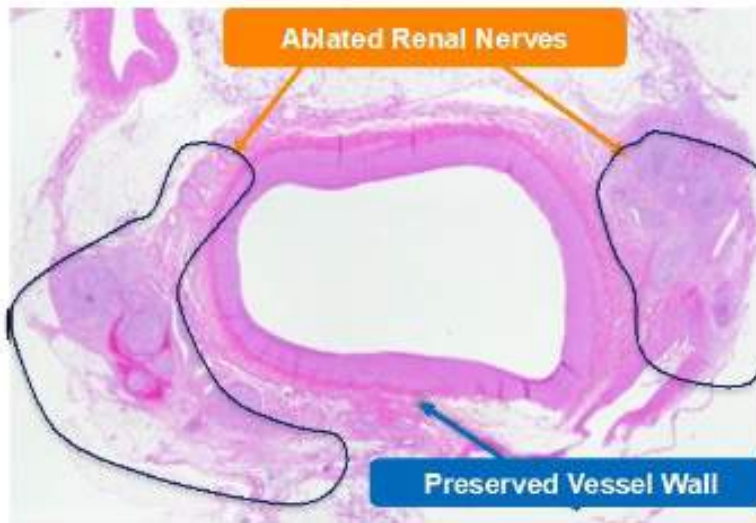
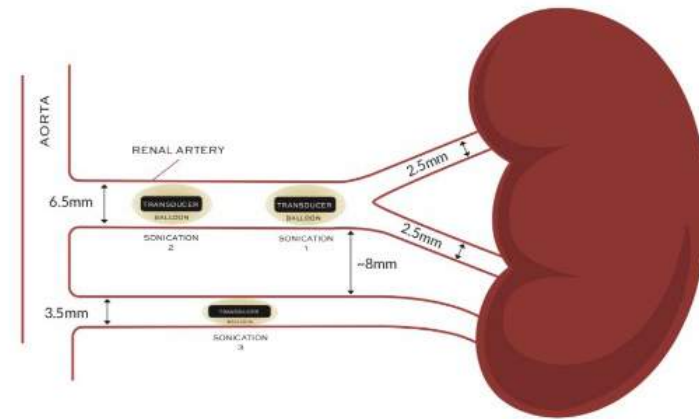
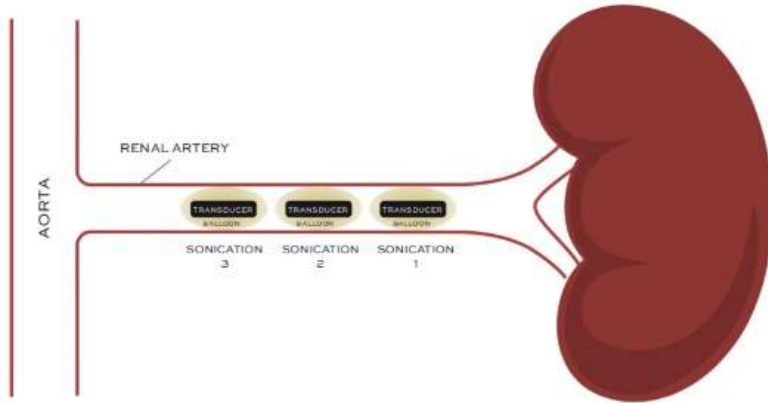


Nierenervenablation (Spiral- und Radiance Ultraschall-Katheter)



RDN mit Radiance Ultraschall-Katheter im Schweinemodell

Pathak et al. (2015) EuroIntervention 2015; 11: 477-84

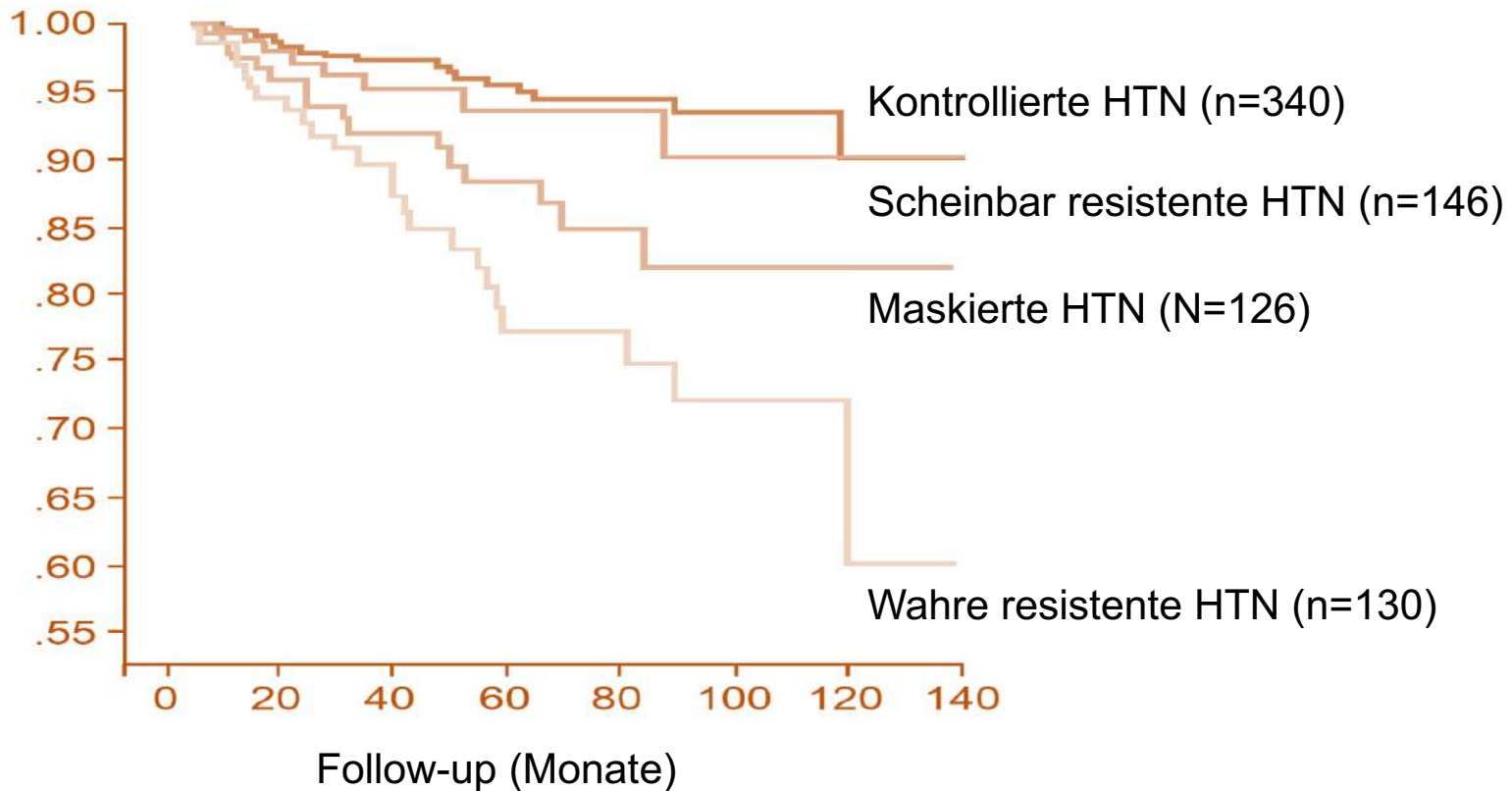


Medical Need: Erste Studien mit RDN bei resistenter Hypertonie

Pierdomenico et al. Am J Hypertension 2005; 18: 1422-8

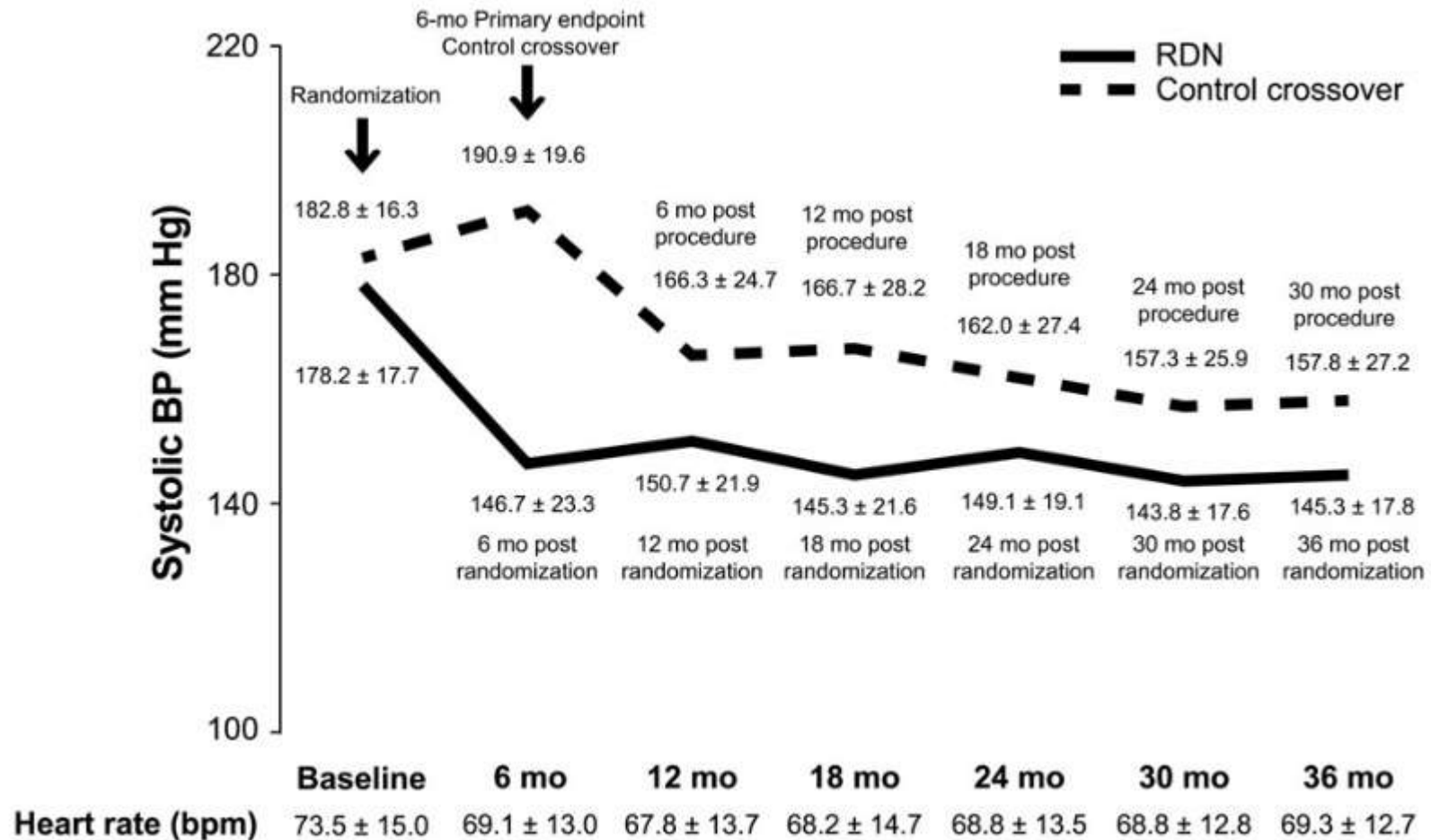
Tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse über 5 Jahre

Ereignis-freies Überleben



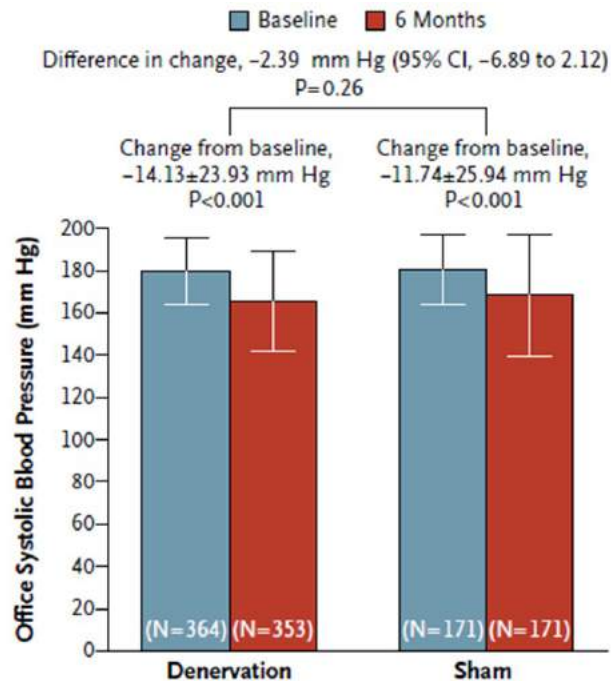
SYMPPLICITY HTN-2: Starke Blutdrucksenkung - wahrer Effekt oder nur verbesserte Adhärenz in der RDN-Kohorte?

Esler et al. (2014) Eur Heart J 35: 1752-9



SYMPPLICITY HTN-3 - der große Rückschlag ?

N Engl J Med (2014) 370:1393-401



- Keine standardisierte Blutdruckmessung
- Keine effektive Überprüfung der Medikation
- Hawthorne-Effekt in bd. Gruppen durch Sham
- Pseudoresistenz nicht ausgeschlossen
- wenig erfahrene Interventionalisten
- u.v.m...

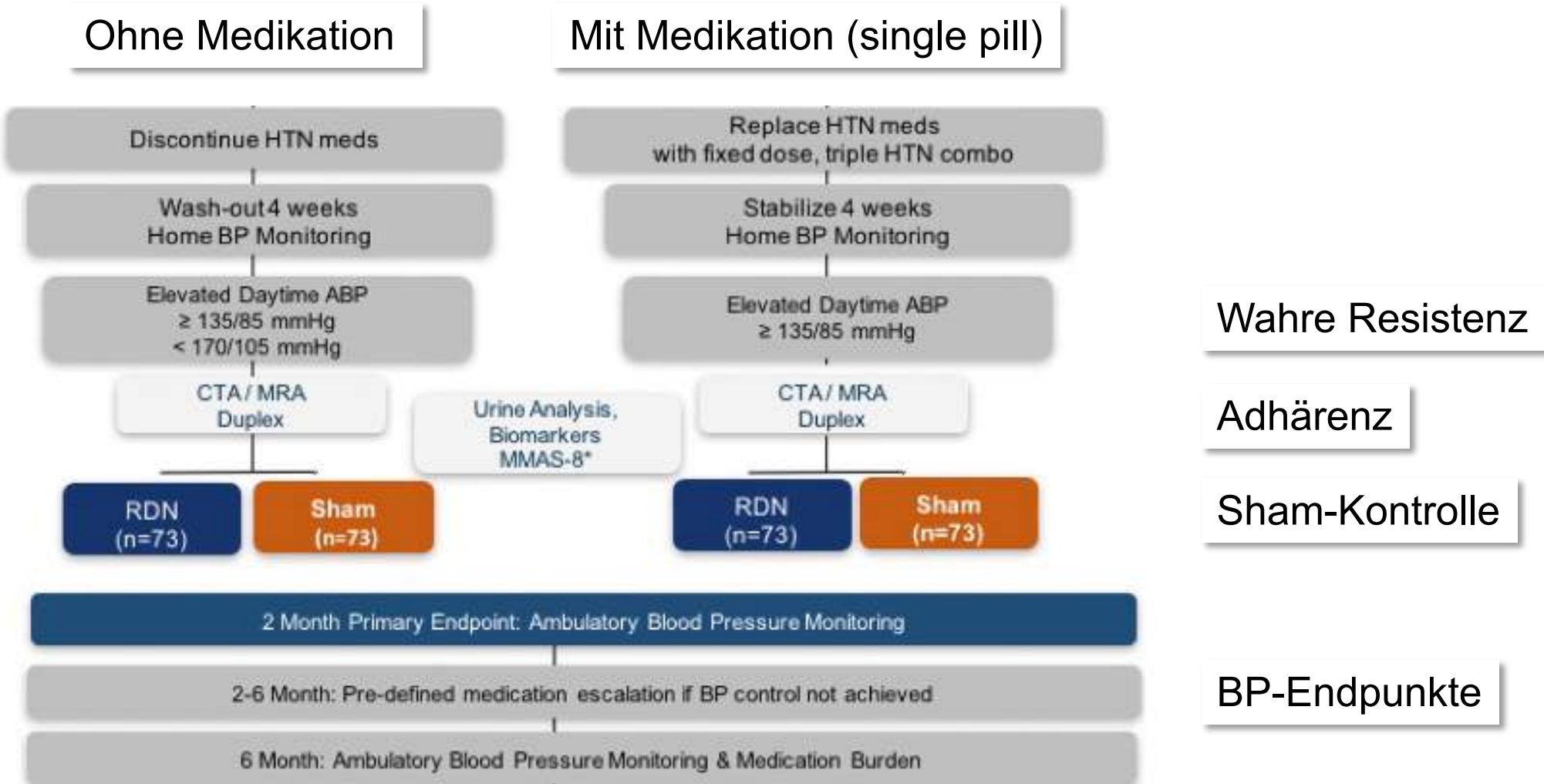
2014



Steht die Blutdruck-OP vor dem Aus?

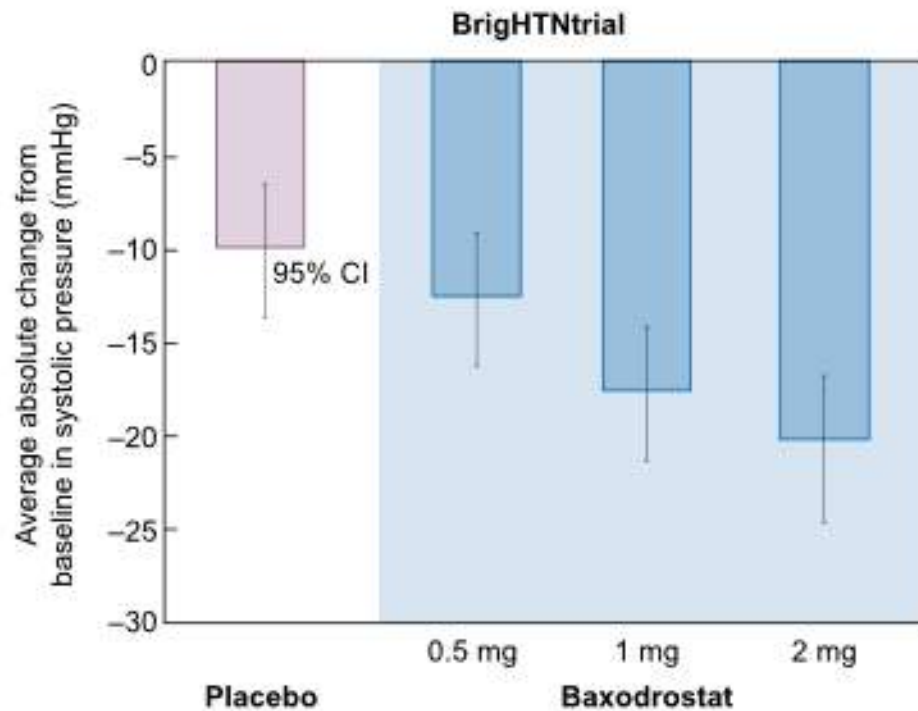
Tausendfach wurden Patienten mit hartnäckigem Bluthochdruck die Nierennerven verödet. Nun belegt eine bislang unveröffentlichte Studie: Die angebliche Wundertherapie wirkt viel schwächer als erhofft. Wurde umsonst operiert?

Standardisiertes Studiendesign zur Überprüfung der Wirksamkeit der RDN bei primärer Hypertonie



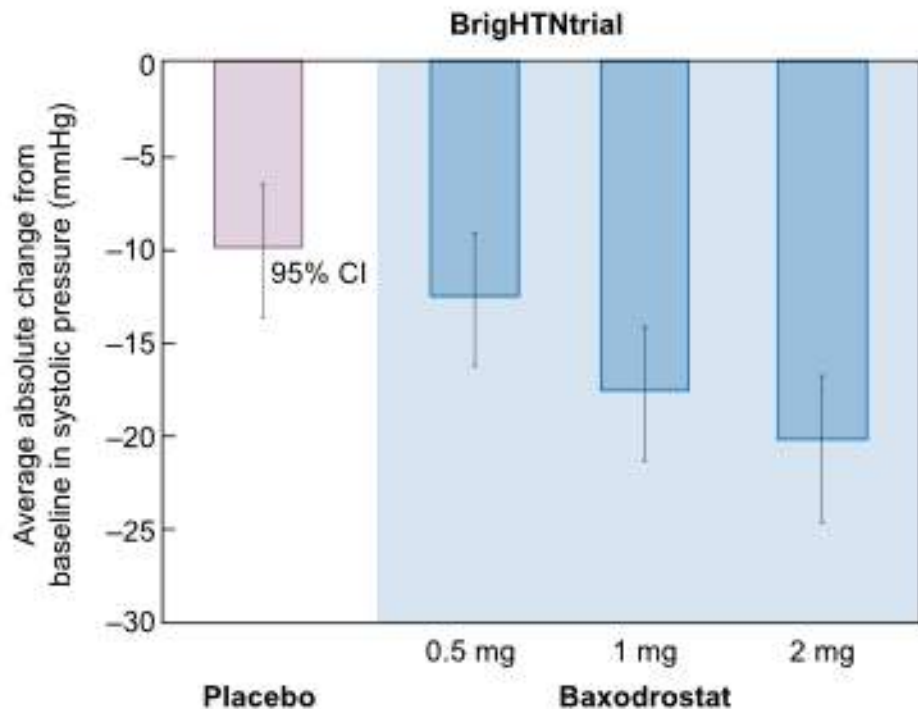
Systolische Blutdrucksenkung durch Aldosteron-Synthase Inhibitor Baxdrostat bei resistenter Hypertonie

Freeman et al. (2023) N Engl J Med 388: 395-405; Zoccali et al. (2024) Clin Kidney J 17: 1-8



Systolische Blutdrucksenkung durch Aldosteron-Synthase Inhibitor Baxdrostat bei resistenter Hypertonie

Freeman et al. (2023) N Engl J Med 388: 395-405; Zoccali et al. (2024) Clin Kidney J 17: 1-8



HALO trial

Primary outcome, change in mean seated SBP

Baxdrostat 0.5 mg	- 17.0 mmHg
Baxdrostat 1 mg	- 16.0 mmHg
Baxdrostat 2 mg	- 19.8 mmHg
Placebo	-16.6 mm Hg

($p > 0.05$)

Proof of concept: Ohne Medikation HTN-SOLO

Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial

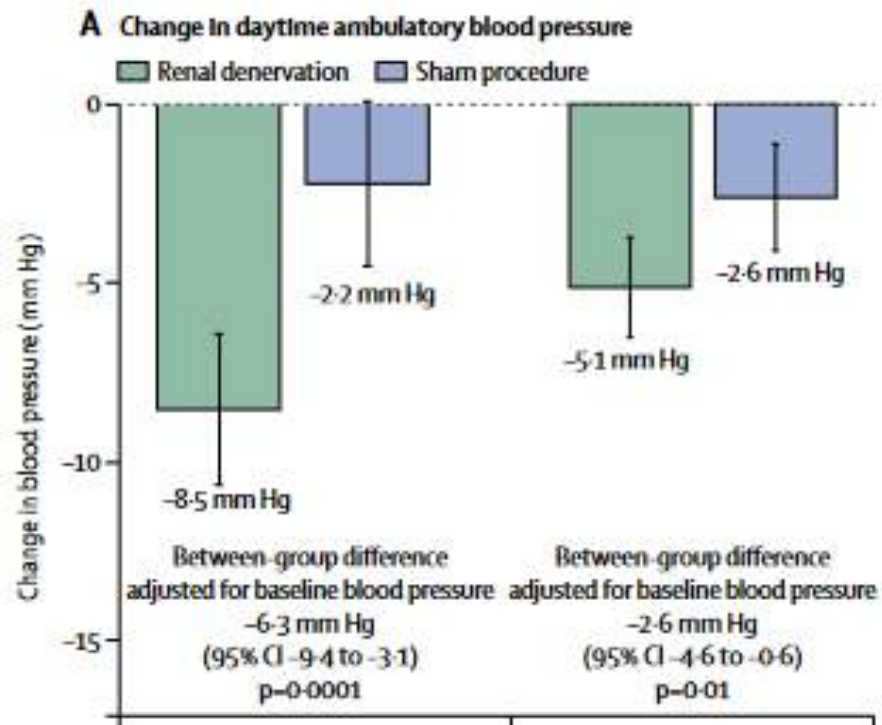
Michel Azizi*, Roland E Schmieder, Felix Mahfoud, Michael A Weber, Joost Daemen, Justin Davies, Jan Basile, Ajay J Kirtane, Yale Wang, Melvin D Lobo, Manish Saxena, Lida Feyz, Florian Rader, Philipp Lurz, Jeremy Sayer, Marc Sapoval, Terry Levy, Kintur Sanghvi, Josephine Abraham, Andrew S P Sharp, Naomi D L Fisher, Michael J Bloch, Helen Reeve-Stoffer, Leslie Coleman, Christopher Mullin, Laura Mauri*, on behalf of the RADIANCE-HTN Investigators†

Lancet 2018; 391: 2335–45

24h-BP baseline ohne Medikation:

RDN (n=74) 142.6 / 87.3 mmHg

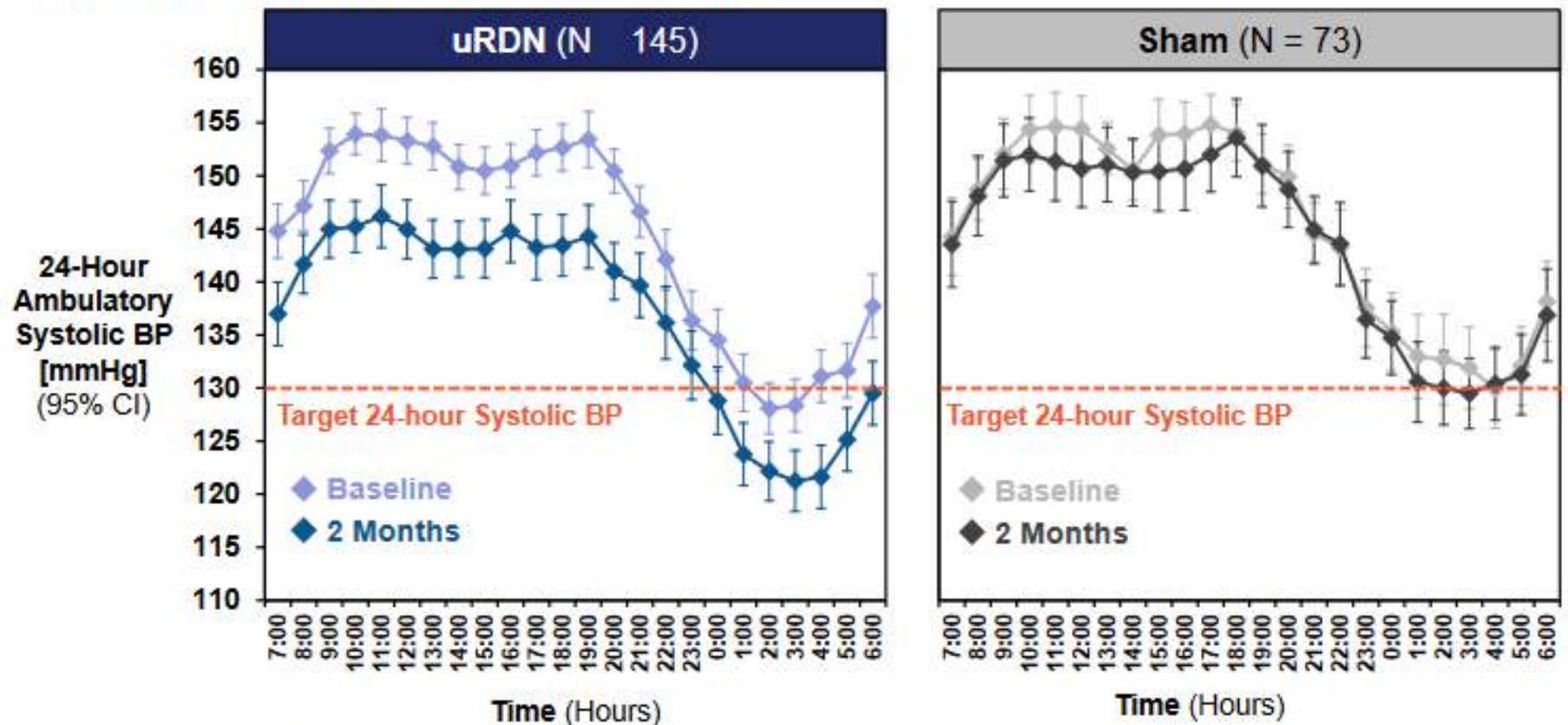
Sham (n=72) 143.8 / 88.6 mmHg



Proof of concept: Ohne Medikation RADIANCE II

<https://www.fda.gov/media/171397/download>

RADIANCE II: 24-Hour Ambulatory Systolic Blood Pressure at Baseline and 2 Months (ITT Population)



BP=blood pressure; CI=confidence interval; uRDN=ultrasound renal denervation.

Proof of concept: Mit Medikation

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

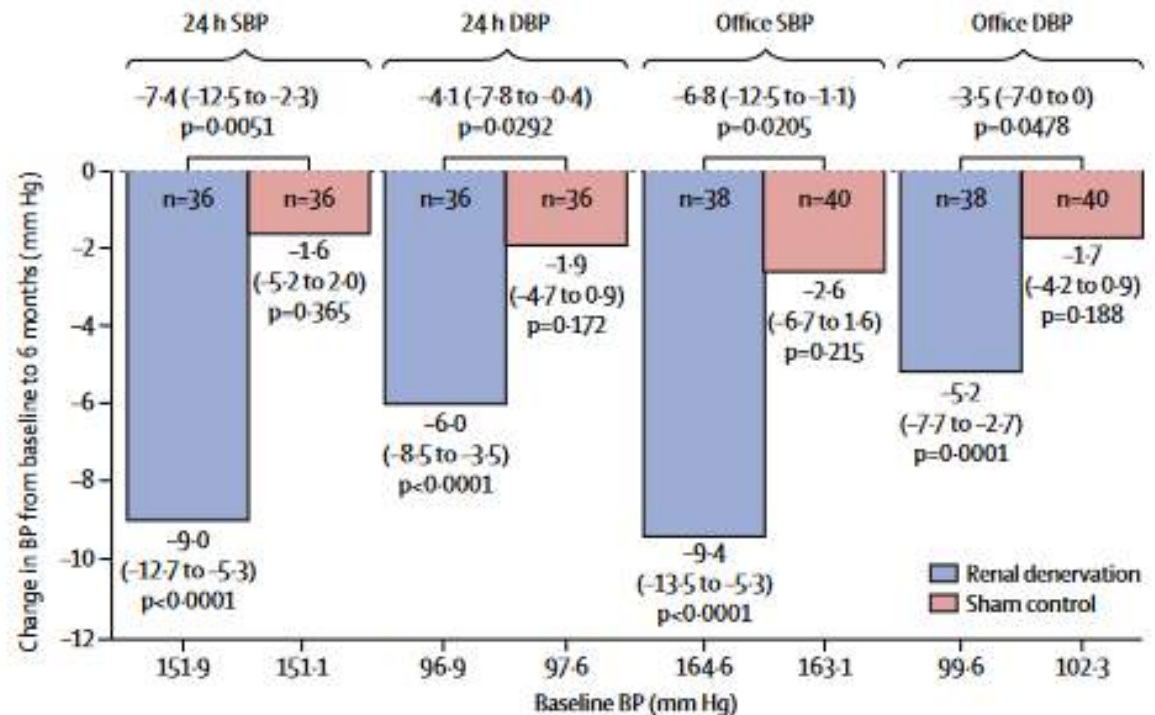
David E Kandzari, Michael Böhm, Felix Mahfoud, Raymond R Townsend, Michael A Weber, Stuart Pocock, Konstantinos Tsioufis, Dimitrios Tousoulis, James W Choi, Cara East, Sandeep Brar, Sidney A Cohen, Martin Fahy, Garrett Pilcher, Kazuomi Kario on behalf of the SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators*

Lancet 2018; 391: 2346–55

24h-BP baseline mit 2 Medikamenten:

RDN (n=38) 152.1 / 97.2 mmHg

Sham (n=42) 151.3 / 97.9 mmHg



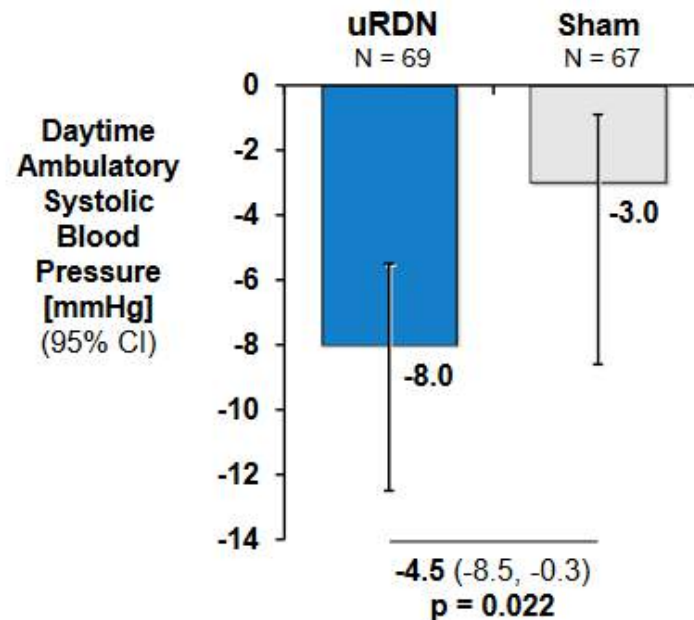
Proof of concept: Mit triple pill und resistenter Hypertonie

Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial

Michel Azizi*, Kintur Sanghvi, Manish Saxena, Philippe Gosse, John P Reilly, Terry Levy, Lars C Rump, Alexandre Persu, Jan Basile, Michael J Bloch, Joost Daemen, Melvin D Lobo, Felix Mahfoud, Roland E Schmieder, Andrew S P Sharp, Michael A Weber, Marc Sapoval, Pete Fong, Atul Pathak, Pierre Lantelme, David Hsi, Sripal Bangalore, Adam Witkowski, Joachim Weil, Benjamin Kably, Neil C Barman, Helen Reeve-Stoffer, Leslie Coleman, Candace K McClure, Ajay J Kirtane*, on behalf of the RADIANCE-HTN investigators†

Lancet 2021; 397: 2476–86

Figure 8: TRIO: Primary Effectiveness Results — Median Change in Ambulatory Systolic Blood Pressure from Baseline (ITT Population)



Daytime BP baseline mit triple pill.:

RDN (n=69) 150.0 / 93.8 mmHg

Sham (n=67) 151.1 / 94.6 mmHg

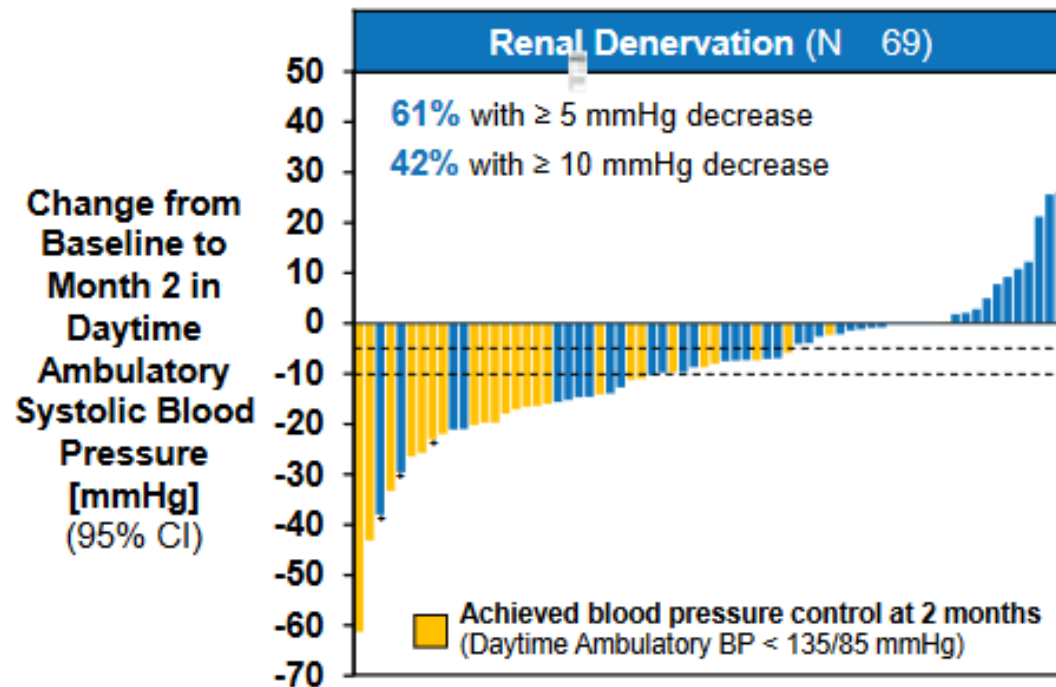
Proof of concept: Triple Pill und resistente Hypertonie

Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial

Michel Azizi*, Kintur Sanghvi, Manish Saxena, Philippe Gosse, John P Reilly, Terry Levy, Lars C Rump, Alexandre Persu, Jan Basile, Michael J Bloch, Joost Daemen, Melvin D Lobo, Felix Mahfoud, Roland E Schmieder, Andrew S P Sharp, Michael A Weber, Marc Sapoval, Pete Fong, Atul Pathak, Pierre Lantelme, David Hsi, Sripal Bangalore, Adam Witkowski, Joachim Weil, Benjamin Kably, Neil C Barman, Helen Reeve-Stoffer, Leslie Coleman, Candace K McClure, Ajay J Kirtane*, on behalf of the RADIANCE-HTN investigators†

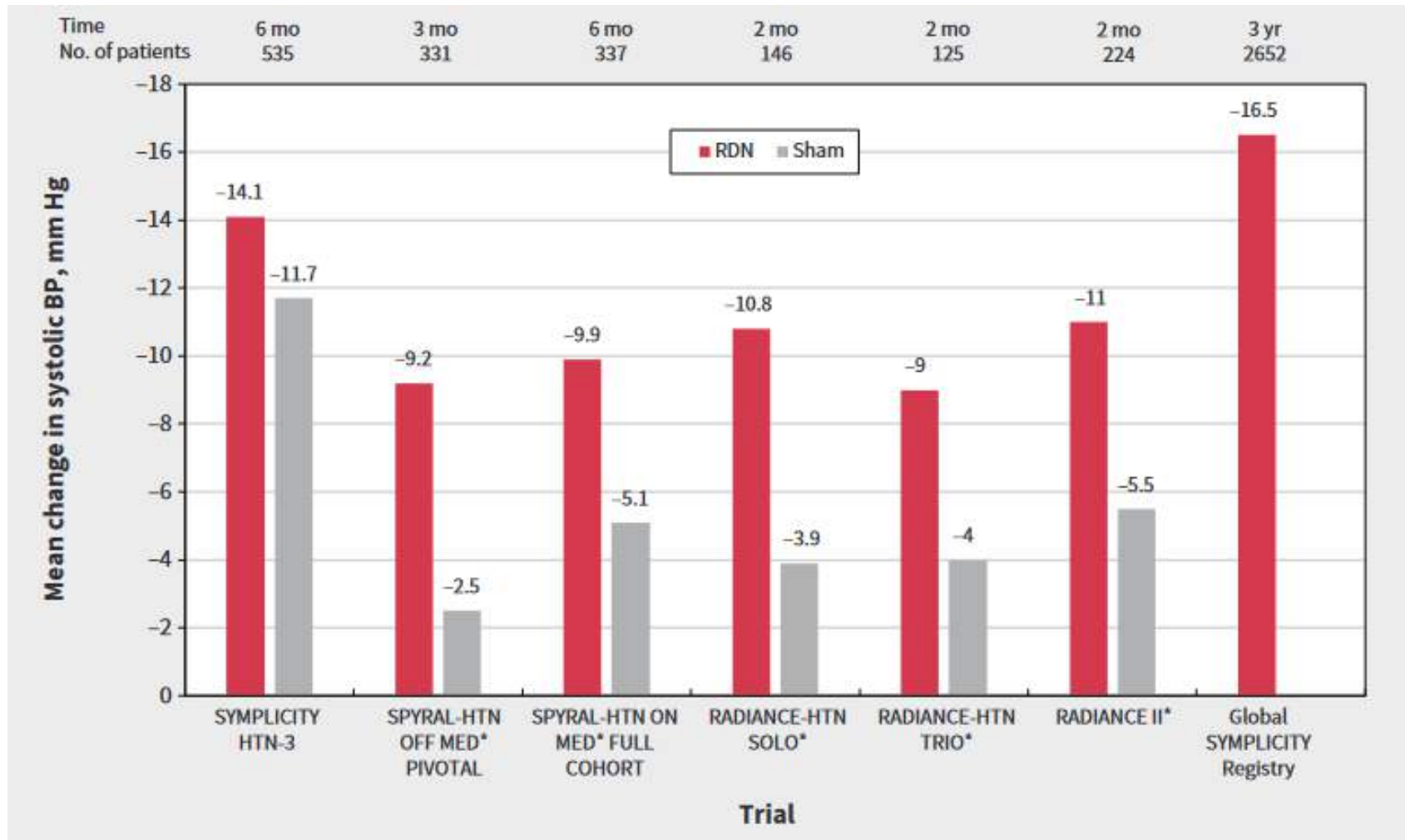
Lancet 2021; 397: 2476–86

TRIO: Change from Baseline in Daytime Ambulatory Systolic Blood Pressure at 2 Months by Individual Response



Systolischer Praxisblutdruck: RDN vs. Sham

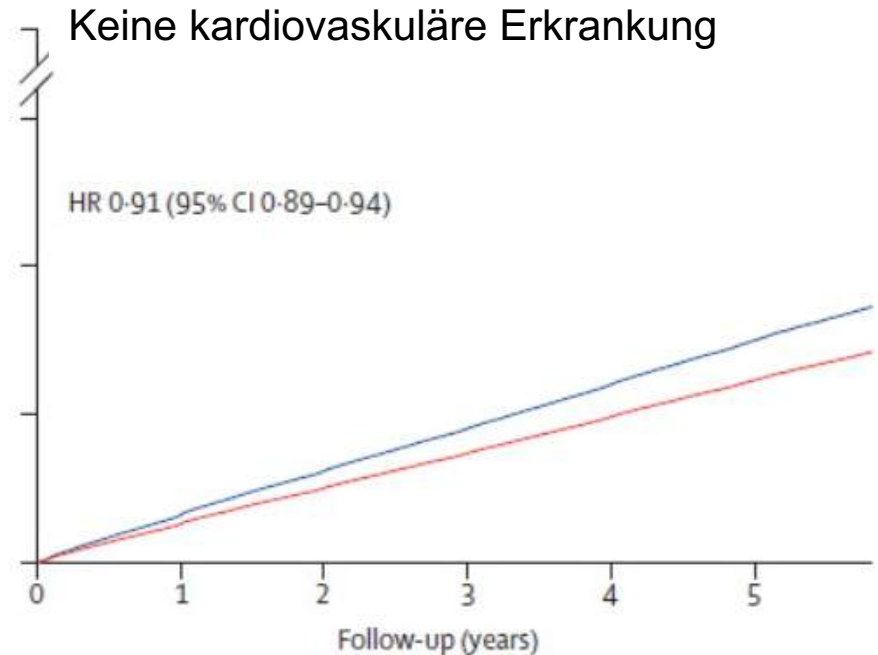
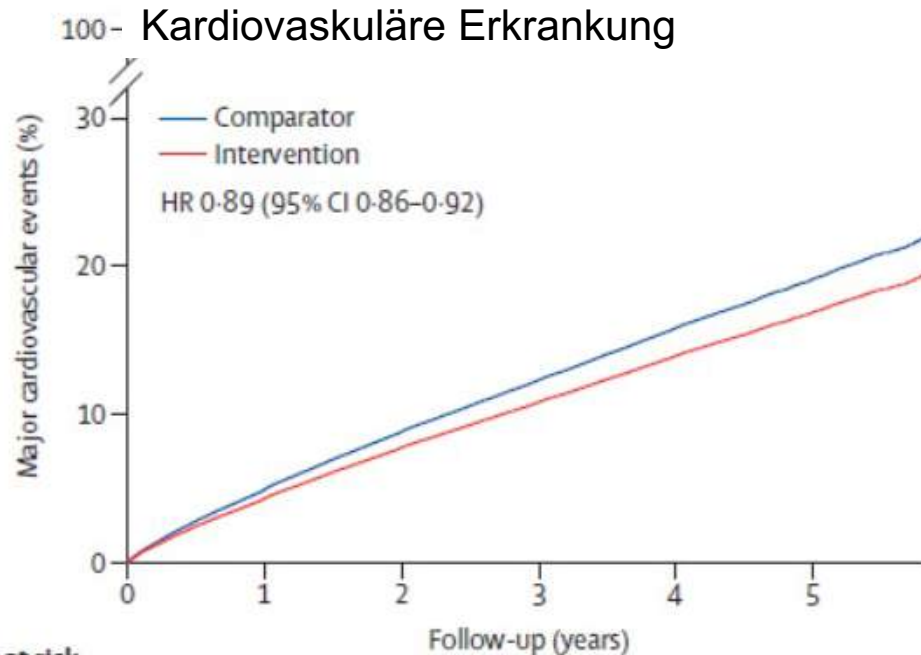
Marcusohn et al. (2023) CMAJ 195: E1475 80 -41



Blutdrucksenkung um 5 mmHg reduziert Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um ca. 10 %

Rahimi et al. (2021) Lancet 397: 1625-1636

Endpunkt: Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung



Number at risk

Comparator	82 657	77 319	70 312	54 275	39 443	11 408
Intervention	73 896	69 344	62 737	47 188	33 216	10 003

98 840	91 516	83 271	71 149	51 516	26 376
87 033	81 226	73 875	63 798	45 888	23 694

Resistente Hypertonie: Differenz zu Placebo oder Sham

RDN (2 Mo.)

Office BP : - 5.9 mmHg

24h BP: - 5.6 mmHg

PRECISION (1 Mo.)
(Aprocitantan)

Office BP: - 3.7 mmHg

24h BP: - 4.2 mmHg

Pathway (3 Mo.)
(Spironolacton)

Home BP: - 8.7 mmHg

BrigHTNtrial (3 Mo.)
(Baxdrostat)

Office BP: - 11.0 mmHg

HALO (2 Mo.)
(Baxdrostat)

Office BP - no effect

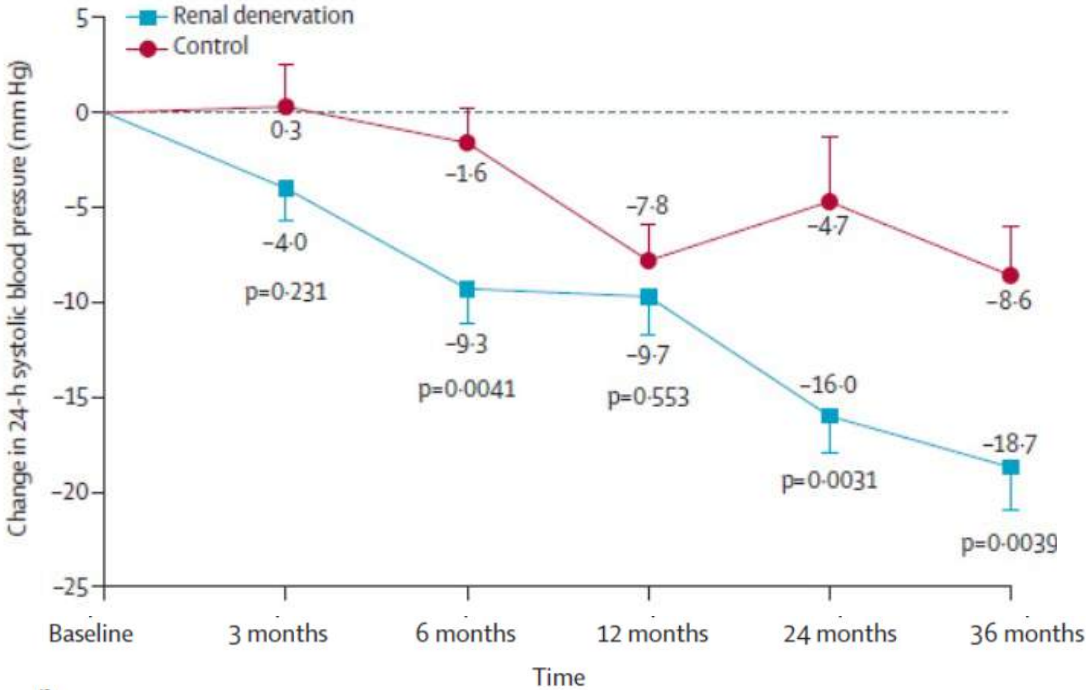
Wie lange hält die Blutdrucksenkung an ? SPYRAL-On-Med im Verlauf von 3 Jahren

Mahfoud et al. (2022) Lancet 399: 1401-10.

	Renal denervation group	Sham control group	p value*
Baseline	2.13 (1.40)†	1.98 (1.14)‡	0.59
3 months	1.84 (1.37)†	2.05 (1.10)‡	0.044
6 months	2.13 (1.40)†	2.21 (1.05)‡	0.17
12 months	2.53 (0.89)†	2.81 (0.99)‡	0.09
24 months	2.97 (1.21)§	2.95 (1.16)¶	0.74
36 months	3.03 (1.20)	3.05 (1.43)**	0.76

Data are mean (SD), unless otherwise indicated. *From ANCOVA. †n=38. ‡n=42. §n=36. ¶n=41. ||n=35. **n=39.

Table 2: Number of antihypertensive medications from baseline to 36 months

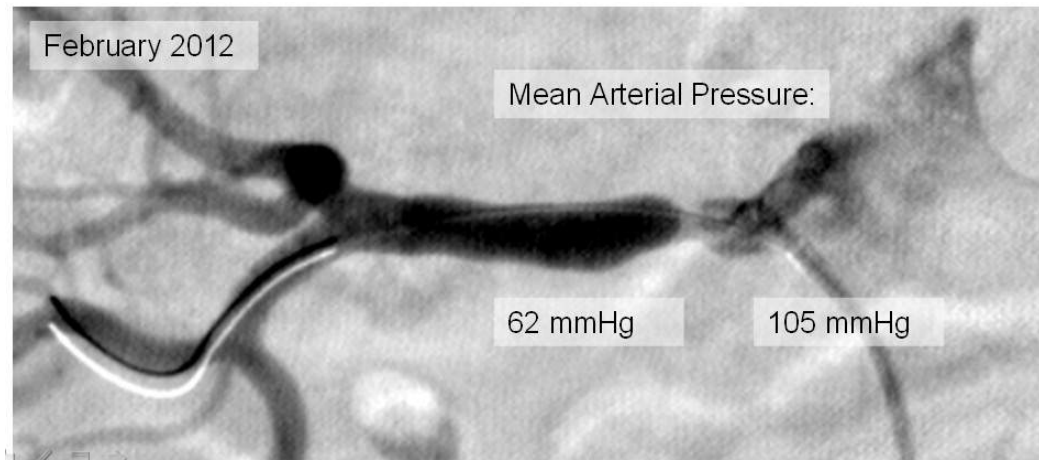
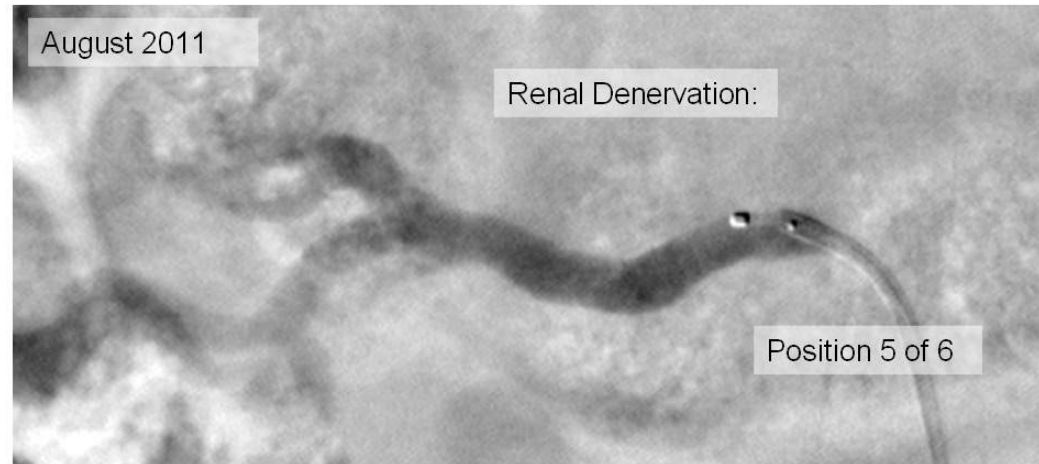


	n	3 months	6 months	12 months	24 months	36 months
Renal denervation	..	35	36	34	33	30
Control	..	32	36	38	17*	32

Cave: 13 Pat. mit crossover nach 24 Monaten; BP vor Crossover ausgewertet

Wie sicher ist die renale Denervation ?

Vonend et al. (2012) Lancet; 380: 778



Adverse events in klinischen Studien mit RDN

Marcusohn et al. (2023) CMAJ 195: E1475 80 -41

Complication	Incidence
Acute procedure-related complication	
Minor complications in vascular access site (e.g., small hematoma, bruising)	4%–5%
Major complication in vascular access site (e.g., large hematoma, retroperitoneal bleeding, arteriovenous fistula, pseudoaneurysm formation)	< 1%
Renovascular complication (e.g., renal artery dissection, distal perforation, intracapsular renal hematoma, de novo renal artery stenosis, aortic dissection)	< 1%
Acute kidney injury	< 1%
Late complication*	
Late de novo renal artery stenosis	0.2% per year
Worsening kidney function (i.e., change in eGFR and serum creatinine from baseline to 36 months)	No significant difference compared with sham-control patients
Note: eGFR = estimated glomerular filtration rate.	
*Long-term follow-up data up to 3 years did not identify a significant increase in de novo renal artery stenosis (< 1%, with 79% occurring within first year after renal denervation) or worsening kidney function beyond the expected rates for patients with normal or mild-to-moderate reduced kidney function. ⁵	

Einsatz der renalen Denervation (RDN)

Mancia et al. (2023) J Hypertension 41: 1874 - 2071

Recommendations and statements

RDN kann bei einer eGFR $>40\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ in Betracht gezogen werden, wenn der Blutdruck trotz Kombinations-Therapie nicht kontrolliert ist oder schwere Nebenwirkungen und eine schlechte Lebensqualität bestehen	II	B
RDN kann als zusätzliche Behandlungsoption bei resistenter Hypertonie und eGFR $> 40\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ eingesetzt werden	II	B

Einsatz der renalen Denervation (RDN)

Mancia et al. (2023) J Hypertension 41: 1874 - 2071

Recommendations and statements

RDN kann bei einer eGFR $>40\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ in Betracht gezogen werden, wenn der Blutdruck trotz Kombinations-Therapie nicht kontrolliert ist oder schwere Nebenwirkungen und eine schlechte Lebensqualität bestehen	II	B
RDN kann als zusätzliche Behandlungsoption bei resistenter Hypertonie und eGFR $> 40\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ eingesetzt werden	II	B
Selektion für RDN ("shared decision-making process") auf Basis vollständiger und objektiver Patienteninformation	I	C
RDN sollte nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, um eine angemessene Patientenselektion und die Qualität der RDN zu garantieren	I	C

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-021-00492-7>

Angenommen: 21. Juni 2021

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2021

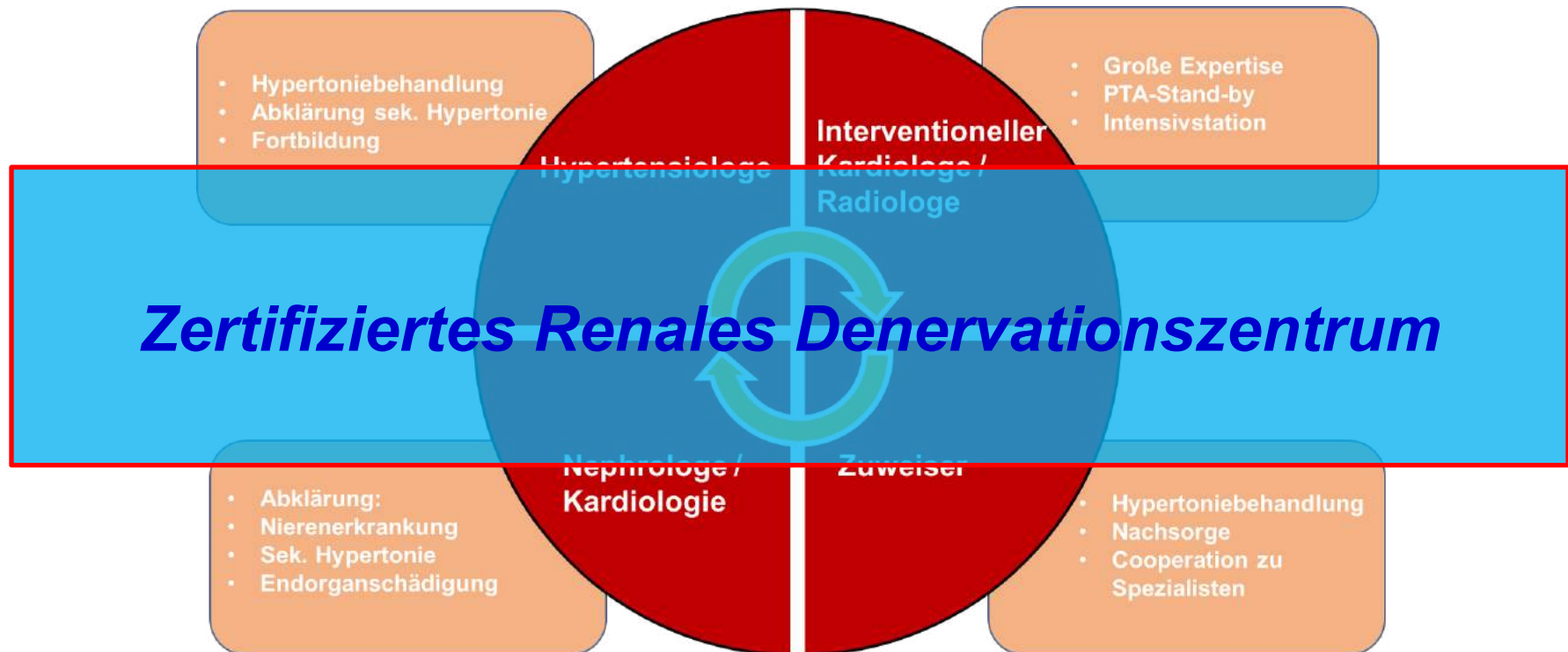


Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL[®]/Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zur Zertifizierung von „Renale-Denervations-Zentren (RDZ)“ – Update

Felix Mahfoud¹ · Jan Galle² · Heribert Schunkert² · Roland E. Schmieder⁴ · Lars C. Rump⁵ · Florian P. Limbourg⁶ · Markus van der Giet⁷ · Albrecht Elsässer⁸ · Ulrich Kintscher⁹ · Michael Böhm¹ · Joachim Weil¹⁰

Multidisziplinäre Zusammenarbeit

Adaptiert von Potthoff et al. (2013) EuroIntervention 9 Suppl R: R48-53



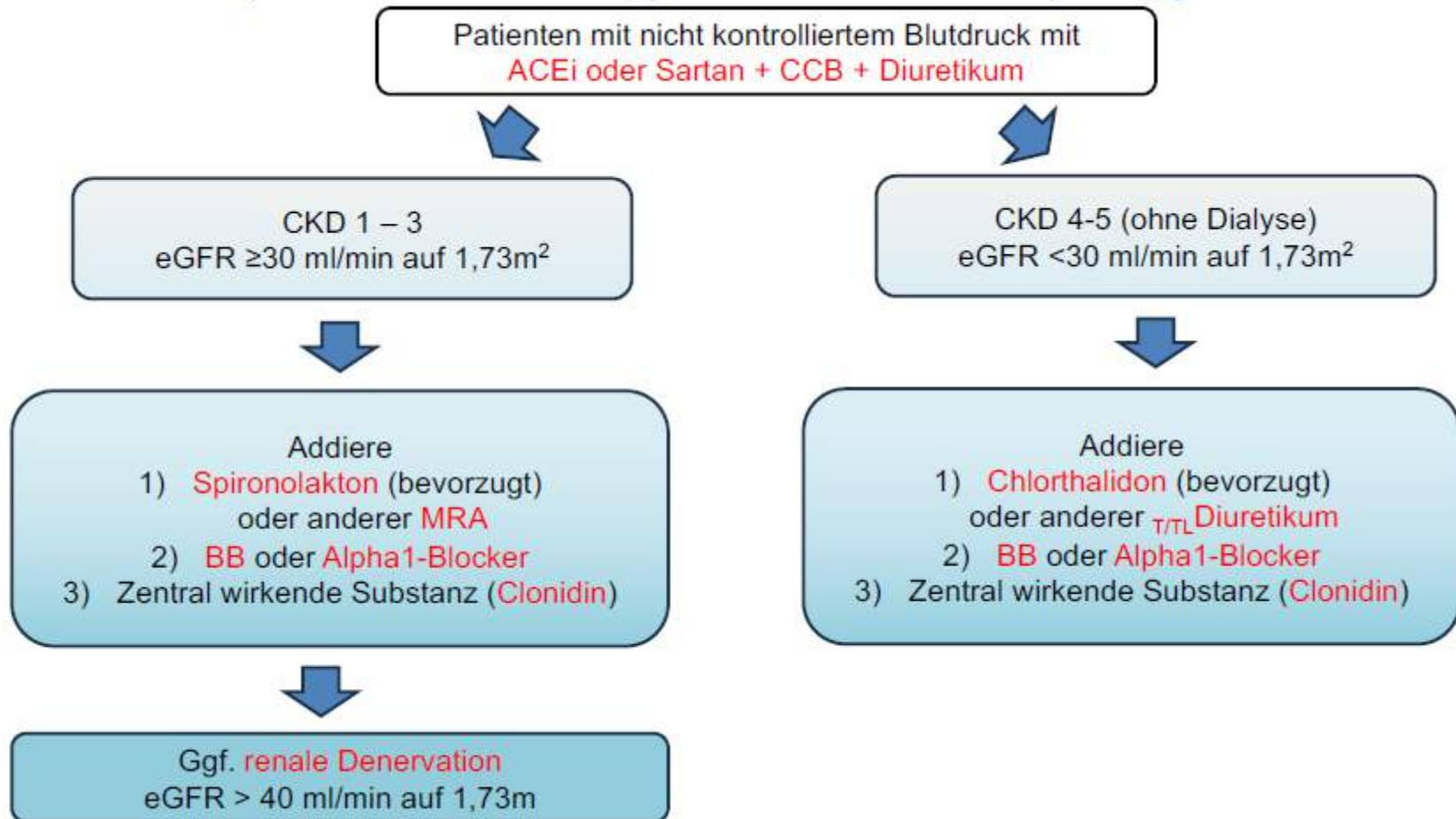
11 zertifizierte RDN-Zentren

<https://rdz.dgk.org/zertifizierte-rdzs/> vom 4.3. 2024



Behandlungsstrategie bei resistenter Hypertonie

Mancia et al. (2023) J Hypertension 41: 1874 - 2071



Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial

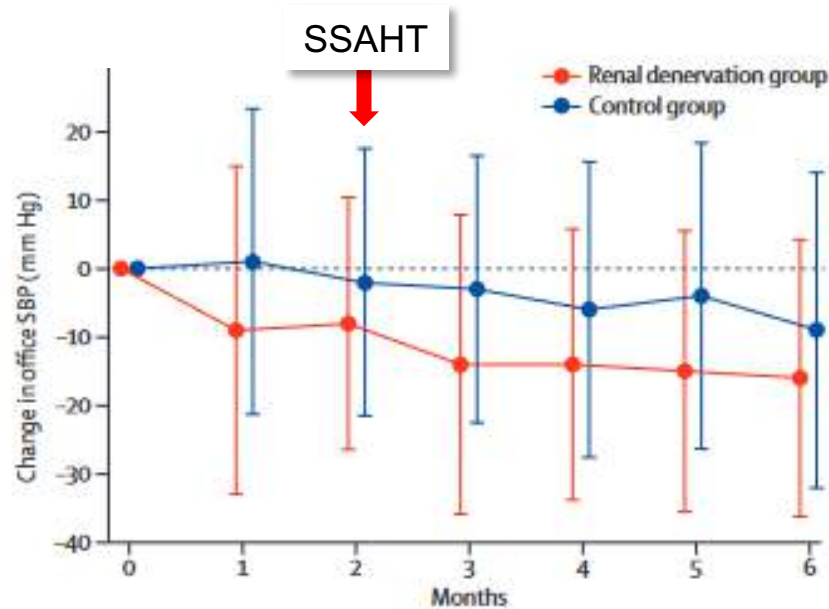
Azizi et al. Lancet 2015; 385: 1957-65

Kontrolle (n=53): SSAHT
 Intervention (n=53): SSAHT + RDN

RAS-Blocker + Ca⁺⁺- Antag. + Diuretikum; daytime ABP > 135/85 mmHg

Home BP > 135/ 85 mmHg

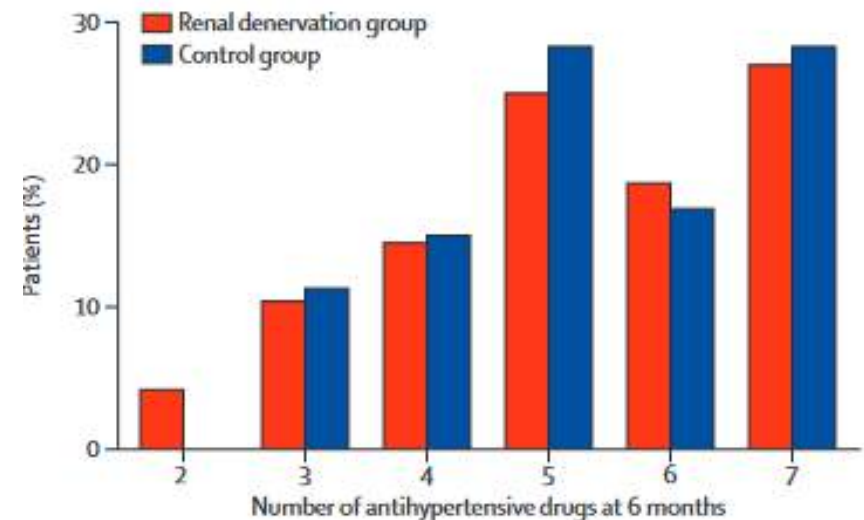
Step 1 Spironolacton +
 Step 2 Bisoprolol +
 Step 3 Prazosin +
 Step 4 Rilmendin +



Differenz RDN zu Kontrolle (6 Mo.)

Office SBP: - 5.6 mmHg

Daytime-SBP: - 5.9 mmHg



Median 5 Antihypertensiva in jeder Gruppe

Renale Denervation zur Behandlung der Hypertonie

1. Afferente und efferente renale Nerven von pathophysiologischer Bedeutung
2. RDN senkt den Blutdruck im Vergleich zu Sham um ca. 5-6 mmHg
3. Das individuelle Ansprechen ist nicht vorhersehbar
3. Im Langzeitverlauf scheinen die Effekte der RDN anhaltend zu sein
4. SPYRAL- und RADIANCE Ultraschall-Katheter wurden von der FDA 11/2023 zugelassen
5. ESH u.a... Empfehlung: RDN additiv nicht kompetitiv zur konservativen Therapie bei unkontrollierter Hypertonie und $eGFR > 40 \text{ ml/min/1.73m}^2$
6. RDN ist ein sicheres Verfahren - Durchführung aber nur in zertifizierten Zentren
7. Entscheidung nach objektiver Aufklärung der Patienten; Patientenpräferenz beachten

Vielen Dank fürs Zuhören !

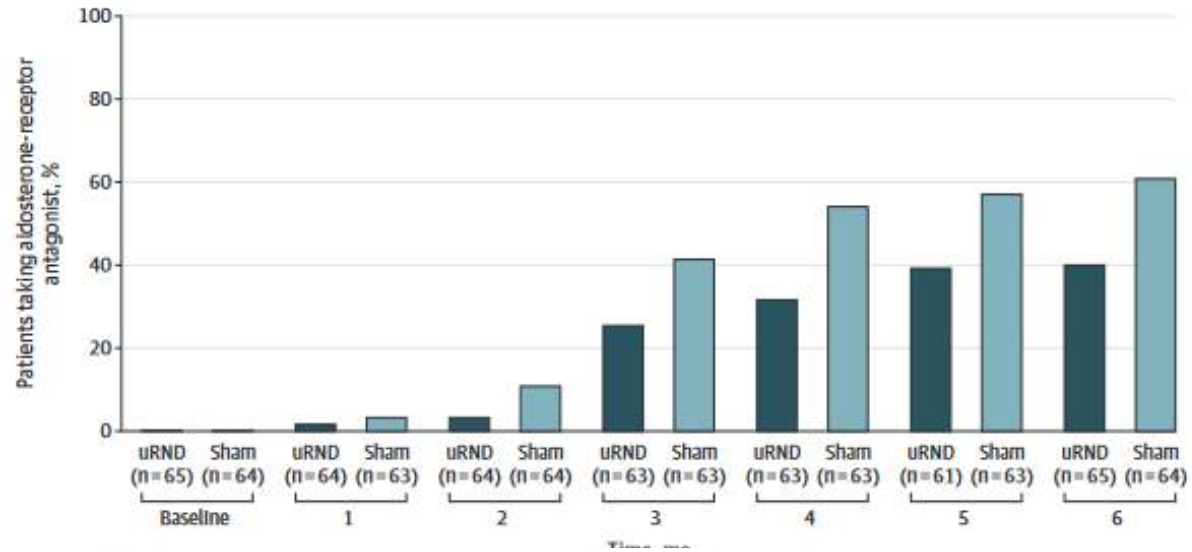


<https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-nephrologie>

RADIANCE-TRIO: RDN vs. Sham bei resistenter Hypertonie nach Eskalation mit Aldosteron-Antagonist nach 6 Monaten

Azizi et al. (2022) JAMA Cardiol 7: 1244-52.

% mit Aldosteron-Antagonist



7-Tage Home-SBP

